Über die Darstellung von 2-Hydroxy-α-oxo-phenylessigsäuren, Cumarino- 3'.4':4.3-cumarinen und Thionaphtheno-2'.3':4.3-cumarinen

von

Huberta Schauer

aus Geroldsgrün/Ofr.

1963 Erlangen

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536505_0103

Über die Darstellung von 2-Hydroxy-α-oxo-phenylessigsäuren, Cumarino-3', 4': 4, 3-cumarinen und Thionaphtheno-2', 3': 4, 3-cumarinen

Der Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen - Nürnberg

zur

Erlangung des Doktorgrades

vorgelegt von

Huberta Schauer

aus

Geroldsgrün / Ofr.

1963

Als Dissertation genehmigt von der Naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Erlangen-Nürnberg

Tag der mündlichen Prüfung : 22. Mai 1963.

Dekan : Universitätsprofessor Dr. H. V o l z

Berichterstatter : Universitätsprofessor Dr. O. D a n n

Berichterstatter : Universitätsprofessor Dr. G. H e s s e

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit vom November 1959 bis April 1963 im Institut für angewandte Chemie der Universität Erlangen-Nürnberg ausgeführt.

Meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. O. D a n n, bin ich für die vielen wertvollen Anregungen und sein stets förderndes Interesse am Fortgang der Arbeit zu größtem Dank verpflichtet.

Dem

FONDS DER CHEMISCHEN INDUSTRIE

danke ich herzlich für ein einjähriges Forschungsstipendium

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

Theoretischer Teil

Zusammenfassung 1

Coumoestrol und andere oestrogene Verbindungen 3

Varianten zur Darstellung von Cumarino-3', 4': 4. 3-cumarinen 4

Willgerodt-Reaktionen 5

Cumaranone-(2) 9

Verbindungen vom Typ des Bis-[cumaron-(3)] -indigo 12

Cumarino-3', 4': 4. 3-cumarine 12

7-Amino-thionaphtheno-2', 3': 4. 3-cumarin 17

Experimenteller Teil

I) Willgerodt-Reaktionen

1) Reaktionsprodukte des 2-Hydroxy-4-methoxy-acetophenon

2-Hydroxy-4-methoxy-α-oxo-phenylthioessigsäuremorpholid (IIa) 22

2-Hydroxy-4-methoxy-α-oxo-phenylessigsäure (IVa) 23

2. 4-Dinitrophenylhydrazon der 2-Hydroxy-4-methoxy-α-oxo-phenylessigsäure 24

2-Hydroxy-4-methoxy-α-oxo-phenylessigsäuremethylester 25

2-Hydroxy-4-methoxy-phenylthioessigsäuremorpholid (IIIa) 26

2-Hydroxy-4-methoxy-phenylessigsäure (Va) 27

2) Reaktionsprodukte des 2-Hydroxy-5-methyl-acetophenon

2-Hydroxy-5-methyl-α-oxo-phenylthioessigsäuremorpholid (IIb) 27

2-Hydroxy-5-methyl-α-oxo-phenylessigsäure (IVb) 28

2. 4-Dinitrophenylhydrazon der 2-Hydroxy-5-methyl-α-oxo-phenylessigsäure 29

2-Hydroxy-5-methyl-phenylessigsäuremorpholid (IIIb) 29

2-Hydroxy-5-methyl-phenylessigsäure (Vb) 31

3) Reaktionsprodukte des 2-Hydroxy-acetophenon

2-Hydroxy-α-oxo-phenylthioessigsäuremorpholid (IIc) 31

2-Hydroxy-α-oxo-phenylessigsäure (IVc) 32

2.4-Dinitrophenylhydrazon der 2-Hydroxy-α-oxo-phenylessigsäure 33

2-Hydroxy-phenylthioessigsäuremorpholid (IIIc) 34

2-Hydroxy-phenylessigsäure (Vc) 34

4) Reaktionsprodukte des Acetophenon

Phenylthioessigsäuremorpholid 35

α-Oxo-phenylthioessigsäuremorpholid 37

Phenylhydrazon der α-oxo-phenylessigsäure 38

5) Reaktionsprodukte des 2.4-Dimethoxy-acetophenon

2.4-Dimethoxy-phenylthioessigsäuremorpholid 38

2.4-Dimethoxy-phenylessigsäure 39

2.4-Dimethoxy-α-oxo-phenylthioessigsäure 40

II) Cumaranone-(2)

1) Darstellung von Hydroxy-cumaranonen-(2)

6-Hydroxy-cumaranon-(2) (XIII) 42

5-Hydroxy-cumaranon-(2) (XIV) 43

5.6-Dihydroxy-cumaranon-(2) (XV) 43

2) Acetylierung der Hydroxy-cumaranone-(2)

3.3-Diacetyl-6-acetoxy-cumaranon-(2) (XVI) 44

3.3-Diacetyl-5-acetoxy-cumaranon-(2) (XVII) 44

5.6-Diacetoxy-cumaranon-(2) (XVIII) 45

6-Acetoxy-cumaranon-(2) (XIX) 46

5-Acetoxy-cumaranon-(2) (XX) 46

Erfolglose Spassow-Acetylierung mit 5.6-Dihydroxy-cumaranon-(2) 47

Seite

3) Methylierung der Hydroxy-cumaranone-(2)

6-Methoxy-cumaranon-(2) (XXI) 47

5-Methoxy-cumaranon-(2) (XXII) 49

5-Methoxy-3-(dimethyl-methylen)-cumaranon-(2) (XXIII) 50

5.6-Dimethoxy-cumaranon-(2) (XXIV) 51

4) Benzylierung der Hydroxy-cumaranone-(2)

3.3-Dibenzyl-5.6-dibenzyloxy-cumaranon-(2) (XXV) 52

5) Bromierung, Chlorierung, Darstellung eines Anils

3-Brom-6-methoxy-cumaranon-(2) (XXVI) 52

3-Chlor-6-methoxy-cumaranon-(2) 53

5-Methyl-cumarandion-(4-dimethyl-amino)-anil-(3) 54

III) Verbindungen vom Typ des Bis-{cumaron-(3)}-indigo.

Bis-{6-methoxy-cumaron-(3)}-indigo (VIa) 56

Bis-{5-methyl-cumaron-(3)}-indigo (VIb) 56

Bis-{cumaron-(3)}-indigo (VIc) 58

IV) Cumarino-3'.4': 4.3-cumarine.

1) Darstellung der Cumarino-3'.4': 4.3-cumarine

7.7'-Dimethoxy-cumarino-3'.4': 4.3-cumarin (VIIa) 59

6.6'-Dimethyl-cumarino-3'.4': 4.3-cumarin (VIIb) 60

Cumarino-3'.4': 4.3-cumarin (VIIc) 61

2) Folgereaktionen der Cumarino-3'.4': 4.3-cumarine

a) 7.7'-Dihydroxy-cumarino-3'.4': 4.3-cumarin (VIIIa) 62

7.7'-Diacetoxy-cumarino-3'.4': 4.3-cumarin (IXa) 63

b) Hydrierung mit Natriumamalgam:

2.3-Bis-{2-hydroxy-4-methoxy-phenyl}-bernsteinsäure (Xa) 64

2.3-Bis-(2.4-dimethoxy-phenyl)-bernsteinsäure (XIa) 65

2.3-Bis-(2.4-dimethoxy-phenyl)-bernsteinsäure-methylester (XIIa) 66

2.3-Bis-(2-methoxy-phenyl)-bernsteinsäure-methylester (XIIc) 67

c) Erfolglose Hydrierungsversuche mit Cumarino-3',4': 4.3-cumarinen 69

V) Thionaphtheno-cumarine.

1) Verätherung der 2-Mercapto-α-oxo-phenylessigsäure mit 2.4-Dinitro-benzylchlorid

a) 2-(2',4'-Dinitro-benzyl-mercapto)-α-oxo-phenylessigsäure (XXVII) 71

b) 2-(2',4'-Dinitro-benzyl-mercapto)-α-oxo-phenylessigsäuremethylester 71

2) Ringschluß mit Acetanhydrid + Piperidin

a) 2-(2',4'-Dinitro-phenyl)-thionaphthen-3-carbonsäure (XXVIII) 73

b) 2-(2',4'-Dinitro-phenyl)-thionaphthen-3-carbonsäure-methylester 74

c) K-Salz der 2-(2',4'-Dinitro-phenyl)-thionaphthen-carbonsäure-(3) (XXIX) 75

3) Abspaltung der Nitrogruppe und Ringschluß zum Lakton

7-Nitro-thionaphtheno-2',3': 4.3-cumarin (XXX) 75

4) Reduktion der Nitrogruppe und Acetylierung

7-Amino-thionaphtheno-2',3': 4.3-cumarin (XXXI) 76

7'-Acetamino-thionaphtheno-2',3': 4.3-cumarin (XXXII) 77

Verätherung der 2-Hydroxy-α-oxo-phenylessigsäure 80

Literaturverzeichnis 82

Lebenslauf 84

Zusammenfassung

Bei der WILLGERODT-Reaktion von 2-Hydroxy-4-methoxy-acetophenon, 2-Hydroxy-5-methyl-acetophenon und 2-Hydroxy-acetophenon mit Morpholin und Schwefel entstehen die Thiomorpholide der α-Oxo-phenylessigsäuren und der Phenylessigsäuren in annähernd gleicher Menge nebeneinander. Das bisher in der Literatur als 2-Hydroxy-4-methoxy-phenylthioessigsäuremorpholid vom Schmp. 133° bekannte Thiomorpholid wurde als 2-Hydroxy-4-methoxy-α-oxo-phenylthioessigsäuremorpholid erkannt. Das wahre 2-Hydroxy-4-methoxy-phenylthioessigsäuremorpholid besitzt einen Schmp. von 124-126°. Das bisher in der Literatur als 2-Hydroxy-5-methyl-phenylthioessigsäuremorpholid vom Schmp. 179-180° bekannte Thiomorpholid wurde als 2-Hydroxy-5-methyl-α-oxo-phenylthioessigsäuremorpholid erkannt. Das daneben gefaßte 2-Hydroxy-5-methyl-phenylessigsäuremorpholid besitzt einen Schmp. von 140-142°. Das bisher in der Literatur als 2-Hydroxy-phenylthioessigsäuremorpholid vom Schmp. 163-165° bekannte Thiomorpholid wurde als 2-Hydroxy-α-oxo-phenylthioessigsäuremorpholid erkannt. Das wahre 2-Hydroxy-phenylthioessigsäuremorpholid besitzt einen Schmp. von 119-121°. Durch Hydrolyse der Ketothiomorpholide wurden die 2-Hydroxy-4-methoxy-, die 2-Hydroxy-5-methyl- und die 2-Hydroxy-α-oxo-phenylessigsäure erhalten.
Durch Hydrolyse der Thiomorpholide wurden die 2-Hydroxy-4-methoxy-, die 2-Hydroxy- und durch Hydrolyse des Morpholids die 2-Hydroxy-5-methyl-phenylessigsäure erhalten.

Beim Erhitzen der drei 2-Hydroxy-α-oxo-phenylessigsäuren mit den 2-Hydroxy-phenylessigsäuren entstanden 6. 6'-Dimethoxy-5. 5'-Dimethyl- und unsubstituierter Bis-{cumaron-(3)}-indigo. Diese lagern sich leicht um in 7. 7'-Dimethoxy-, 6. 6'-Dimethyl- und unsubstituiertes Cumarino-3'. 4': 4. 3-cumarin. Durch Ent-

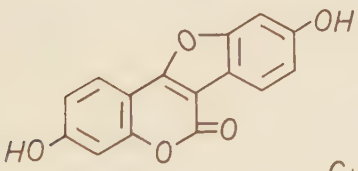
methylierung entstand 7. 7'-Dihydroxy-cumarino-3'. 4': 4. 3-cumarin. Durch Natriumamalgamhydrierung und anschließende Methylierung wurden Bis-[2. 4-dimethoxy-phenyl]-bernsteinsäure-dimethylester und Bis-[2-methoxy-phenyl]-bernsteinsäure-dimethylester erhalten.

Die bekannte Ätherspaltung von 2. 5-Dimethoxy-phenylessigsäure in siedender Bromwasserstoffsäure zu 5-Hydroxy-cumaranon-(2) lieferte mit der 2. 4-Dimethoxy-phenylessigsäure das 6-Hydroxy-cumaranon-(2) und mit der 2. 4. 5-Trimethoxy-phenylessigsäure das 5. 6-Dihydroxy-cumaranon-(2). Die Acetylierung und Methylierung dieser Cumarone wurden untersucht.

Beim Erhitzen des Kaliumsalzes der 2-(2'. 4'-Dinitro-phenyl)-thionaphthen-carbonsäure-(3) in Glycol entsteht 7-Nitro- thionaphtheno-2'. 3': 4. 3-cumarin , dessen Nitrogruppe reduziert werden konnte.

THEORETISCHER TEIL

Die in der Veterinärmedizin bekannt gewordene, oestrogene Wirksamkeit [1] von Kleesorten führte unter anderem zur Isolierung [2] des oestrogenen Cumoestrol aus Trifolium repens. Cumoestrol stellt, wie durch Synthese [3] bewiesen, ein Cumarinderivat dar und steht in Bezug auf seine oestrogene Wirksamkeit zwischen Diäthylstilboestrol sowie 7.4'-Diacetoxy-2-methyl-4-äthyl-Δ^3-Isoflaven einerseits und Genistein (4.5.7-Trihydroxyisoflavon) [4] andererseits.



Cumoestrol

Im Rahmen der Untersuchungen der PECHMANN'schen Farbstoffe [5,6] war es gelungen [5], durch Kondensation von 2-Hydroxy-α-oxo-phenylessigsäure (IVc) mit 2-Hydroxy-phenylessigsäure (Vc), unter Verwendung von PBr_3, Cumarino-3'.4': 4.3-cumarin (VIIc) zu synthetisieren. Ein noch unbekanntes, auf dieselbe Weise herzustellendes 7.7'-Dihydroxy-cumarino-3'.4': 4.3-cumarin (VIIa) interessiert deshalb, weil sich dieses Molekül VIIa vom Cumoestrol nur dadurch unterscheidet, daß ein Cumarin an Stelle eines Benzofurans getreten ist.

Zur Darstellung von VIIa boten sich 3 Varianten an:

1. Konnte durch gemeinsames Erhitzen von 2-Hydroxy-4-methoxy-α-oxo-phenylessigsäure (IVa) mit 2-Hydroxy-4-methoxy-phenylessigsäure (Va), Bis-[6-methoxy-cumaron-(3)]-indigo (VIa) analog der Darstellung von Bis-[5-methyl-cumaron-(3)]-indigo (VIb) [7] gewonnen werden und durch Umlagerung [8] in 7.7'-Dimethoxy-cumarino-3'.4': 4.3-cumarin (VIIa) überführt werden.

2. Konnte VIa analog der Kondensation von 3-Brom-cumaranon-(2) mit Natriummethylat in Benzol zu Bis-[cumaron-(3)]-indigo (VIc) [8] hergestellt werden.

3. Konnte die Selendioxidoxydation von 6-Methoxy-cumaranon-(2) zu VIa analog der Oxydation von N-Äthylrhodanin [9] durchgeführt werden.

WILLGERODT - Reaktionen

Für die 1. Variante wurden als Ausgangsmaterial 2-Hydroxy-4-methoxy-α-oxo-phenylessigsäure (IVa) und 2-Hydroxy-4-methoxy-phenylessigsäure (Va) benötigt. Die Darstellung der letzteren mit der WILLGERODT-Reaktion war bereits beschrieben worden [11]. Dabei wurde Va durch Verseifung des rohen, schmierigen Reaktionsproduktes der WILLGERODT-Reaktion erhalten.

Als im vorliegenden Falle Va [7, 11] aus dem kristallisierten, bei 133° schmelzenden und nur durch Stickstoffanalyse charakterisierten, vermeintlichen 2-Hydroxy-4-methoxy-phenylthioessigsäure-morpholid [7, 11], welches beim Digerieren mit Alkohol des schmierigen WILLGERODT-Reaktionsproduktes erhalten wurde, gewonnen werden sollte, wurde bei der Verseifung jedoch die bereits bekannte 2-Hydroxy-4-methoxy-α-oxo-phenylessigsäure (IVa) erhalten. Sie wurde durch das 2.4-Dinitrophenylhydrazon, den Methylester, die Elementaranalyse und das IR-Spektrum charakterisiert.

Das wahre, bei 124-126° schmelzende, 2-Hydroxy-4-methoxy-phenylthioessigsäure-morpholid (IIIa) wurde nach Isolierung des Ketothiomorpholids aus der Restschmiere durch Digerieren mit Toluol erhalten.

Da der gleiche Autor [7] bei einer WILLGERODT-Reaktion von 2-Hydroxy-5-methyl-acetophenon (Ib) aus dem rohen Reaktionsprodukt durch Hydrolyse neben der 2-Hydroxy-5-methyl-phenylessigsäure (Vb) bereits die 2-Hydroxy-5-methyl-α-oxo-phenylessigsäure (IVb) erhalten hatte, und auch ein bei 179-180° schmelzendes, nur durch Stickstoffanalyse charakterisiertes, vermeintliches 2-Hydroxy-5-methyl-phenylthioessigsäuremorpholid (IIIb) isoliert hatte, lag es nahe, diese WILLGERODT-Reaktion ebenfalls zu überprüfen. Dabei konnten durch Digerieren mit Alkohol und mit Toluol 2 verschiedene Morpholide erhalten werden. Das zunächst isolierte, wohlbekannte Thiomorpholid vom Schmp. 179-180° [7, 11] gab bei der Hydro-

lyse die bekannte Ketosäure IVb, welche durch ihr 2.4-Dinitrophenyl-hydrazon [7, 11] charakterisiert wurde.

Das zuletzt erhaltene Morpholid vom Schmp. 140-142° lieferte glatt die bekannte Säure Vb.

Diese Ergebnisse führten dazu, das in der Literatur [12] als vermeintliches, bei 163-165° schmelzendes, durch Stickstoffanalyse charakterisiertes 2-Hydroxy-phenylthioessigsäuremorpholid (IIIc) zu überprüfen. In der Tat wurde zuerst beim Digerieren mit Alkohol das bekannte Thiomorpholid vom Schmp. 163-165° erhalten, welches bei der Hydrolyse 2-Hydroxy-α-oxo-phenylessigsäure (Vc) lieferte, die ein wenig beständiges, nicht ganz analysenreines 2.4-Dinitrophenylhydrazon lieferte.

Das bisher unbekannte, wahre, bei 119-121° schmelzende 2-Hydroxy-phenylthioessigsäuremorpholid (IIIc) wurde nach Isolierung des Ketothiomorpholids aus der Restschmiere durch Digerieren mit Toluol isoliert und lieferte die bekannte Säure Vc.

Als Ergänzung dieser Versuche wurde die WILLGERODT-Reaktion mit unsubstituiertem Acetophenon durchgeführt und als Hauptprodukt, wie bereits beschrieben [13], Phenylthioessigsäuremorpholid (62 % d. Th.) und in geringer Menge (5, 8 % d. Th.) α-Oxo-phenylthioessigsäuremorpholid erhalten. Die beschriebene [13] Verseifung des Ketothiomorpholids mit äthanolischer Kalilauge hatte dem Autor nur Mandelsäure geliefert. Meinen bisherigen Erfahrungen zufolge hätte die α-Oxo-phenylessigsäure, welche vermutlich durch die bekanntlich [14] hydrierend wirkende, äthanolische Kalilauge reduziert worden war, erhalten werden müssen. Es wurde daher das α-Oxo-phenylthioessigsäuremorpholid mit 10 %iger, wäßriger Natronlauge verseift. Aus dem Verseifungsprodukt konnte das bekannte Phenylhydrazon der α-Oxo-phenylessigsäure mit einer Ausbeute von 50 % d. Th., bezogen auf eingesetztes Ketothiomorpholid, erhalten werden.

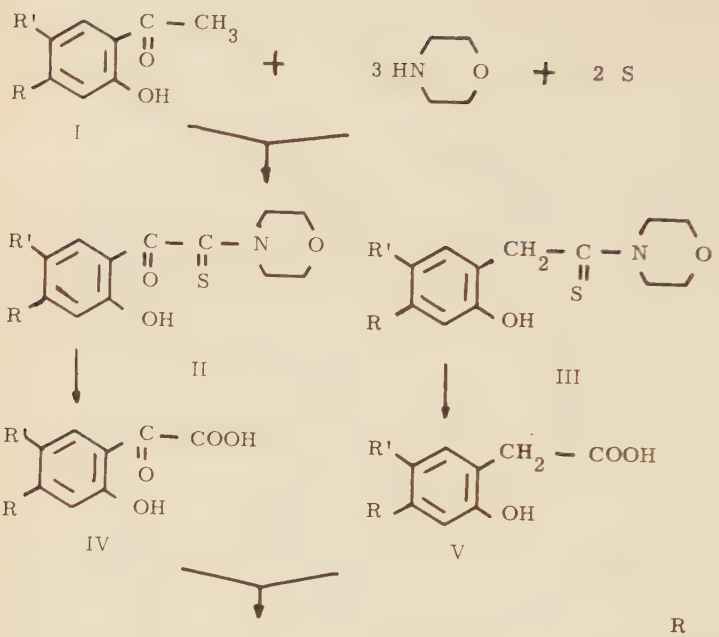
Bei 2.4-Dimethoxy-acetophenon konnte nur das 2.4-Dimethoxy-

phenylthioessigsäuremorpholid [15] mit einer Ausbeute von 67 % d. Th. kristallisiert erhalten werden. Die Verseifung der restlichen Schmiere lieferte ein Öl, welches mit 2.4-Dinitrophenylhydrazin einen Niederschlag bildete. Es ist also anzunehmen, daß auch in diesem Falle in geringer Menge Ketothiomorpholid entstanden ist.

Aus den nunmehr genau bekannten WILLGERODT-Reaktionen verschiedener Acetophenone mit Morpholin und Schwefel [7, 10-13, 15] ergibt sich zusammenfassend, daß die Bildung von Ketothiomorpholiden durch orthoständige Methylgruppen (Alkylgruppen) und durch orthoständige, zur Chelatbildung befähigte Hydroxylgruppen besonders gefördert wird. Während bei orthoständigen Methoxygruppen (Alkoxygruppen) ebenso wie bei unsubstituierten Acetophenonen die Bildung von Ketothiomorpholid stark zurücktritt.

Die UV-Absorptionsspektren der Ketothiomorpholide mit 3 Banden (Abb. 1) unterscheiden sich deutlich von jenen der Thiomorpholide mit 2 Banden. Im UV-Absorptionsspektrum der Thiomorpholide ist die langwellige Bande höher als die kurzwellige, während bei dem 2-Hydroxy-5-methyl-phenylessigsäuremorpholid die langwellige Bande niedriger und die kurzwellige Bande höher ist. (Abb. 2).

SCHEMA 1



	R	R'	R''	R'''
I a - VII a	OCH_3	H	-	-
I b - VII b	H	CH_3	-	-
I c - VII c	H	H	-	-
VIII a	OH	-	-	-
IX a	$OCOCH_3$	H	-	-
X a	OCH_3	H	H	H
XI a	OCH_3	H	CH_3	H
XII a	OCH_3	H	CH_3	C
XII c	H	H	CH_3	C

Cumaranone-(2)

Das nach der 2. Variante [8] für die Kondensation von 3-Brom-6-methoxy-cumaranon-(2) mit Natriummethylat erforderliche 6-Methoxy-cumaranon-(2) wurde durch Destillation [8] von Va erhalten.

Um gegebenenfalls in 5- und 6-Stellung substituierte Cumaranone-(2) einsetzen zu können, wurden nach der bekannten Ätherspaltung von 2.5-Dimethoxy-phenylessigsäure [16] mit Bromwasserstoffsäure aus 2.4-Dimethoxy-phenylessigsäure 6-Hydroxy-cumaranon-(2) (XIII) aus 2.5-Dimethoxy-phenylessigsäure 5-Hydroxy-cumaranon-(2) (XIV) und aus 2.4.5-Trimethoxy-phenylessigsäure 5.6-Dihydroxy-cumaranon-(2) (XV) gewonnen.

Als Hydroxylgruppenschutz boten sich an: Acetylierung, Methylierung und Benzylierung.

Die Acetylierung in Eisessig-Essigsäureanhydrid führte mit XIII und XIV zu 3.3-Diacetyl-6-acetoxy-cumaranon-(2) (XVI) (63 % d. Th.) und zu 3.3-Diacetyl-5-acetoxy-cumaranon-(2) (XVII) (43 % d. Th.); während mit XV das 5.6-Diacetoxy-cumaranon-(2) (XVIII) (50 % d. Th.) erhalten wurde. 6-Acetoxy-cumaranon-(2) (XIX) und 5-Acetoxy-cumaranon-(2) (XX) konnten mit Acetylchlorid und Magnesium [17] in Benzol hergestellt werden. Wegen der Unlöslichkeit von XV in Benzol bzw. Toluol war mit XV nach dieser Methode selbst nach 20 Stunden Kochen keine Acetylierung zu erreichen.

Bei der Methylierung mit Dimethylsulfat-K_2CO_3 in Aceton wurden mit XIII das 6-Methoxy-cumaranon-(2) (XXI) (6 % d. Th.) neben nicht weiter untersuchtem Öl, mit XIV das 5-Methoxy-cumaranon-(2) (XXII) (11 % d. Th.) neben 5-Methoxy-3-(dimethyl-methylen)-cumaranon-(2) (XXIII) (12 % d. Th.) und mit XV das 5.6-Dimethoxy-cumaranon-(2) (XXIV) (23 % d. Th.) neben Öl erhalten.

Die Benzylierung mit Benzylbromid-K_2CO_3 in Aceton führte mit XV zu 3,3-Dibenzyl-5.6-dibenzyloxy-cumaranon-(2) (XXV) (3 % d. Th.)

und nicht weiter verarbeitetem Öl.
Bei einer mit Benzylbromid und Magnesium [17] angesetzten Benzylierung von XIII war nach 24-stündigem Kochen das Ausgangsmaterial fast quantitativ zurückgewonnen worden.

XXI wurde in Chloroform mit Brom zu 3-Brom-6-methoxy-cumaranon-(2) verarbeitet. (XXVI) (51 % d. Th.).

An Hand dieser Versuche zeigt sich, daß es sich bei den Hydroxy-cumaranonen-(2) um C-H-acide Verbindungen handelt, welche in ihrem Reaktionsvermögen dem Malonester [18] gleichen. Die Reaktionsfähigkeit der Methylengruppe ist bei den 5- bzw. 6-Hydroxy-cumaranonen-(2) besonders groß, während sie bei den 5.6-Dihydroxy-cumaranonen-(2) nicht so ausgeprägt erscheint.

Von den Verbindungen 5-Methoxy-cumaranon-(2) (XXII) und 5-Methoxy-3-(dimethyl-methylen)-cumaranon-(2) (XXIII) wurden die UV-Absorptionsspektren aufgenommen.

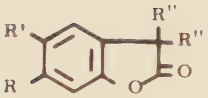
Das Spektrum von XXII besitzt 2 Maxima, das von XXIII 3 Maxima. Die Extinktionswerte von XXIII sind wesentlich höher und das Hauptmaximum ist gegenüber dem von XXII bathochrom verschoben (Abb. 3).

SCHEMA 2

XIII R = OH R' = H

XIV R = H R' = OH

XV R = OH R' = OH



	R	R'	R''
XVI	$OCOCH_3$	H	$COCH_3$
XVII	H	$OCOCH_3$	$COCH_3$
XVIII	$OCOCH_3$	$OCOCH_3$	H
XIX	$OCOCH_3$	H	H
XX	H	$OCOCH_3$	H
XXI	OCH_3	H	H
XXII	H	OCH_3	H
XXIII	H	OCH_3	$=C(CH_3)_2$
XXIV	OCH_3	OCH_3	H
XXV	$OCH_2C_6H_5$	$OCH_2C_6H_5$	$CH_2C_6H_5$
XXVI	OCH_3	H	Br + H

Verbindungen vom Typ des Bis-[cumaron-(3)]-indigo.

Nach der 1. Variante [7] wurden durch trockenes Erhitzen verschieden substituierter 2-Hydroxy-α-oxo-phenylessigsäuren (IVa, b, c) mit den korrespondierenden 2-Hydroxy-phenylessigsäuren (V a, b, c) der noch unbekannte Bis-[6-methoxy-cumaron-(3)]-indigo (VIa), der Bis-[5-methyl-cumaron-(3)]-indigo (VIb) und der Bis-[cumaron-(3)]-indigo (VIc) erhalten. Die Ausbeuten lagen in den 3 Fällen über 40 % d. Th.

Nach der 2. Variante [8] gelang es zwar, aus 3-Brom-5-methyl-cumaranon-(2) und aus 3-Brom-cumaranon-(2) durch Kondensation mit Natriummethylat in Benzol VIb und VIc nachzuarbeiten und ihre Identität dünnschichtchromatographisch mit dem nach der 1. Variante erhaltenen Produkten nachzuweisen, jedoch mißlangen analoge Versuche mit 3-Brom-6-methoxy-cumaranon-(2) (XXVI).

Zum Studium der 3. Variante [9] wurde Cumaranon-(2) mit Selendioxid in Äthanol am Rückfluß gekocht und VIc in einer Ausbeute von 11 % d. Th. erhalten. Das Produkt war ebenfalls dünnschichtchromatographisch mit dem nach der 1. Variante erhaltenen VIc identisch.

Cumarino-3'. 4': 4. 3-cumarine

Aus VIa, VIb und VIc konnten durch Kochen in Natronlauge [8] das unbekannte 7. 7'-Dimethoxy-cumarino-3'. 4': 4. 3-cumarin (VIIa), das 6. 6'-Dimethyl-cumarino-3'. 4': 4. 3-cumarin (VIIb) und Cumarino-3'. 4': 4. 3-cumarin (VIIc) erhalten werden. Beim Umkristallisieren von VIb und VIc aus Dimethylsulfoxyd trat ebenfalls Umlagerung in VIIb und VIIc ein. VIIa, VIIb und VIIc fluoreszierten, in Dimethylformamid gelöst, gelbgrün [19], wobei die Intensität von

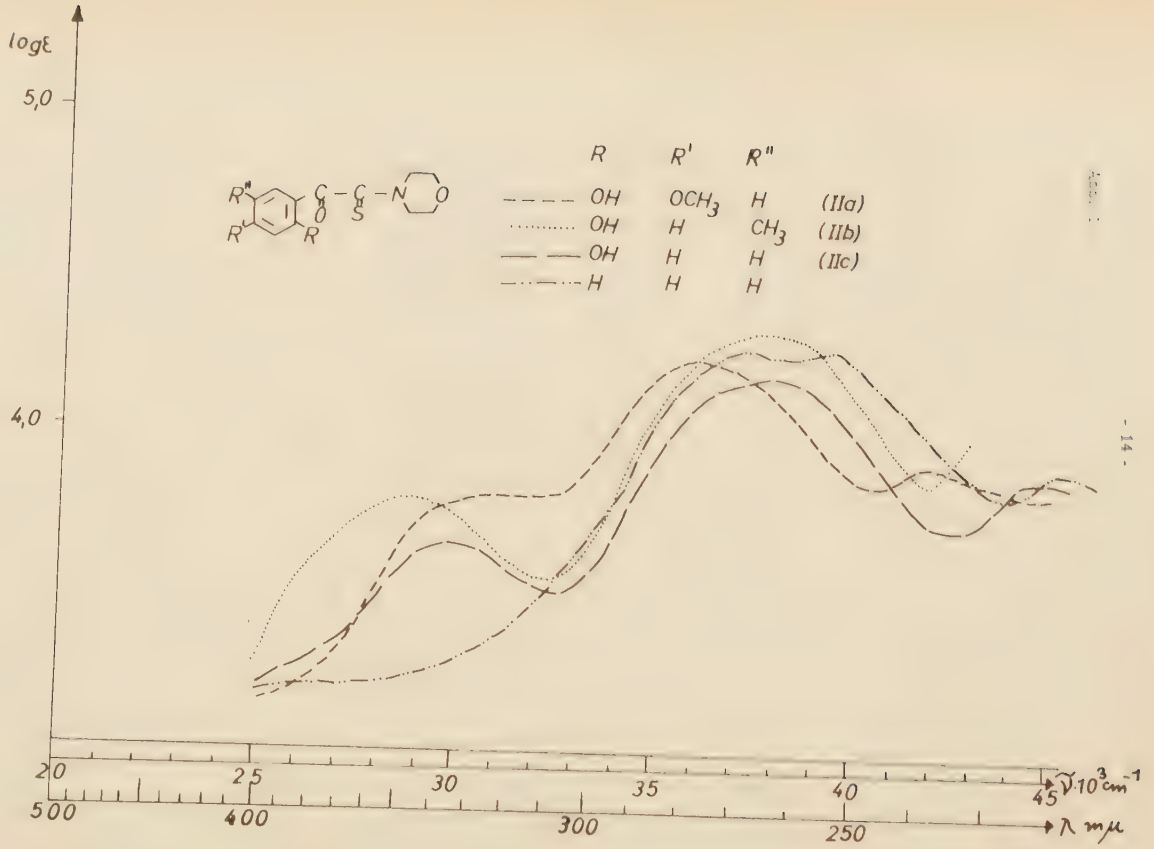
VIIa nach VIIc hin abnahm. Während VIIa bereits bei Tageslicht fluoreszierte, war bei den beiden kurzwelliger fluoreszierenden die Fluoreszenz nur mehr bei UV-Licht zu beobachten. Zu ihrer Messung war die 300-fache Verstärkung des Photomultipliers nötig.

Aus VIIa wurde in phenolischer Lösung durch Ätherspaltung mit Jodwasserstoffsäure das noch unbekannte 7. 7'-Dihydroxy-cumarino-3'. 4': 4. 3-cumarin (VIIIa) erhalten, welches sich in Acetanhydrid glatt acetylieren ließ.

Alle Versuche, die Cumarino-3'. 4': 4. 3-cumarine (VIIa, VIIc) auf katalytischem Wege zu hydrieren, blieben wegen der zu geringen Löslichkeit erfolglos.

Mit Zink in Eisessig ließ sich VIIa innerhalb von 10 Min. reduzieren. Die erhaltene Verbindung war jedoch wegen zu schlechten Schmelzverhaltens nicht weiter untersucht worden.

Schließlich wurden VIIa und VIIc analog der Hydrierung von Cumarin zu ß-〔2-Hydroxy-phenyl〕-propionsäure [20] in Natronlauge mit Natriumamalgam zu der unbekannten 2. 3-Bis-〔2-hydroxy-4-methoxy-phenyl〕-bernsteinsäure (Xa) und der unbekannten 2. 3-Bis-〔2-hydroxy-phenyl〕-bernsteinsäure (Xc) hydriert. Xa und Xc wurden zu 2. 3-Bis-〔2. 4-dimethoxy-phenyl〕-bernsteinsäure-methylester (XIIa) und 2. 3-Bis 〔2-methoxy-phenyl〕-bernsteinsäuremethylester (XIIc) methyliert.


log ε
5,0
4,0
R
R'
R''
OH
OH
OH
H
OCH3
H
H
H
H
CH3
H
(IIa)
(IIb)
(IIc)
20
25
30
35
40
45
500
400
300
250
ν̃ 10³ cm⁻¹
λ mμ

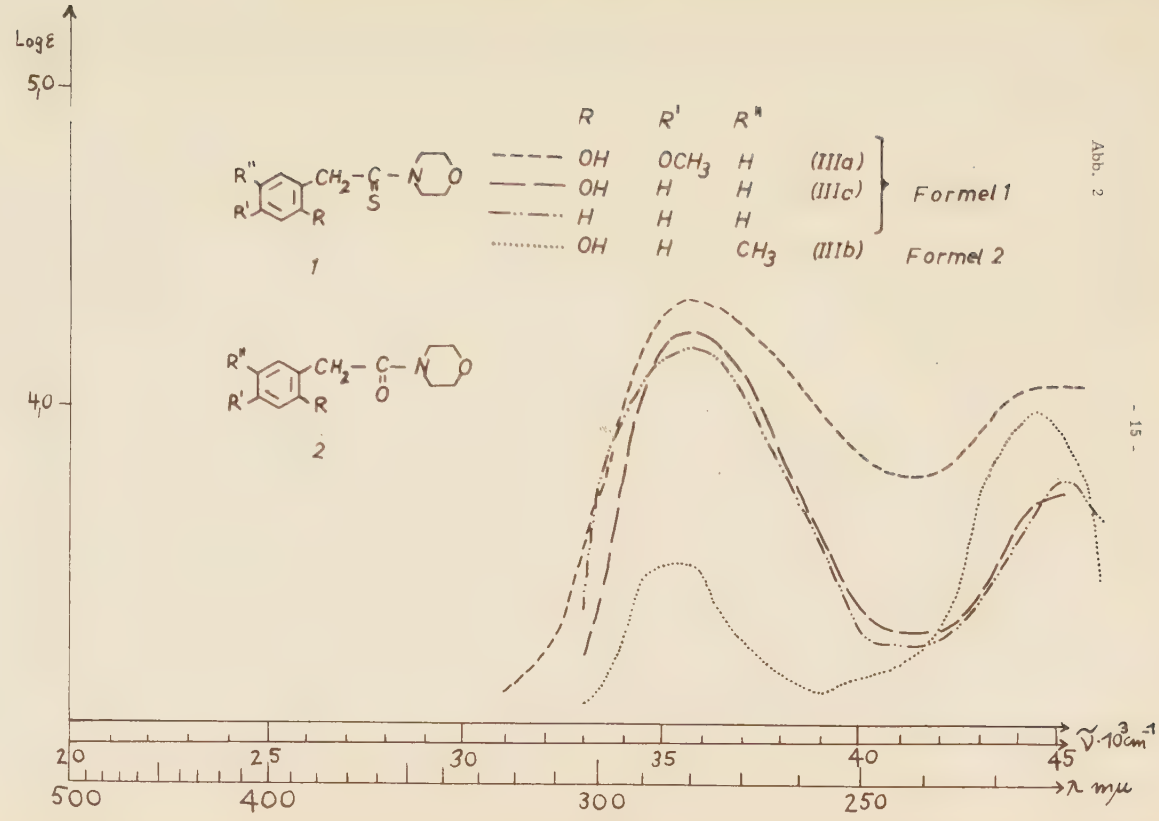
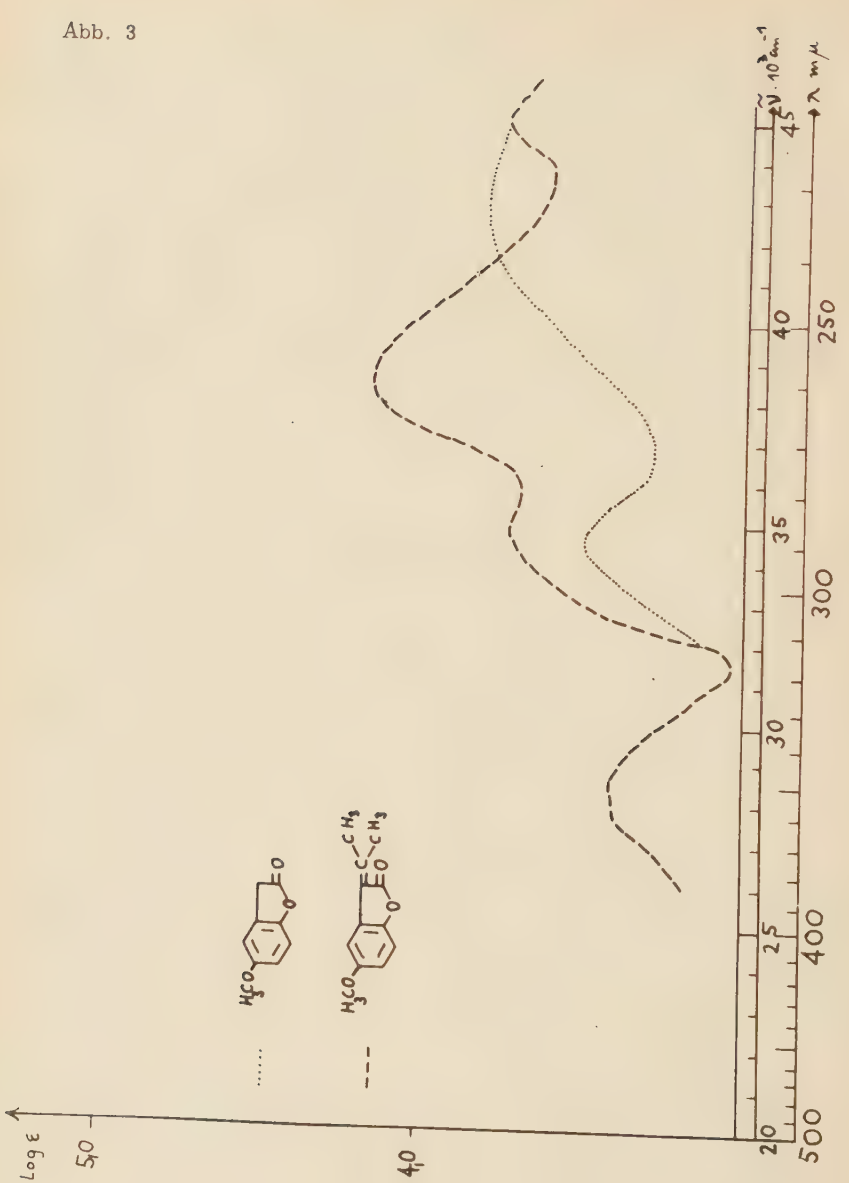

Log ε
5,0
4,0
R R' R''
CH2 C N O
S
O
1
2
R R' R''
OH OCH3 H (IIIa)
OH H H (IIIc)
H H H
OH H CH3 (IIIb)
Formel 1
Formel 2
2,0 2,5 3,0 3,5 4,0 4,5
ν̃ · 10³ cm⁻¹
500 400 300 250
λ mμ

Abb. 2

Abb. 3


Log ε
5,0
4,0
H3CO
O
H3CO
C CH3
O CH3
O
2,0
2,5
3,0
3,5
4,0
4,5
ν̃ · 10³ cm⁻¹
500
400
300
250
λ mμ

7-Amino-thionaphtheno-2'. 3': 4. 3-cumarin

Beim Erhitzen des Kaliumsalzes der 2-(2'-Nitro-phenyl)-thionaphthen-carbonsäure-(3) in Glycol wird die Nitrogruppe unter Laktonisierung abgespalten und es entsteht Thionaphthen-2'. 3': 4. 3-cumarin [21]. Diese Reaktion gleicht der Darstellung von 1. 3-Dinitro-phenothiazin [22] aus Pikrylchlorid und o-Amino-thiophenol durch Behandlung mit Alkali, sowie der Darstellung von 2-Nitro-phenoxazinen [23] aus 2. 4-Dinitro-2'-hydroxy-diphenylamin in wäßrigem Alkali. Außerdem wurde nach Abschluß unserer Versuche in der Darstellung von 5'-Nitro-benzo-1'. 2': 3. 4-cumarin [24] aus 4. 2'-Dinitro-biphenyl-carbonsäure-(2) eine analoge intramolekulare, nukleophile Abspaltung beschrieben.
Mit dieser interessanten Synthese für kondensierte Cumarine läßt sich eine Synthese des Coumoestrols und die Synthese einer coumoestrolähnlichen Verbindung, welche an Stelle des Furanringes einen Thiophenring enthält, planen.

Im Rahmen der Vorversuche wurde analog der Darstellung von 2-(2'-Nitro-phenyl)-thionaphthen-carbonsäure-(3) [21] vorgegangen. Thionaphthen-chinon-2. 3 wurde in methanolischer Natronlauge mit 2. 4-Dinitro-benzylchlorid zur 2-(2'. 4'-Dinitro-benzyl-mercapto)-α-oxo-phenylessigsäure (XXVII) veräthert, welche in den meisten Fällen als Öl oder als halbkristallines Produkt anfiel. Einmal jedoch konnte sie kristallisiert und in ihren Methylester überführt werden. Dieser Methylester war außerdem durch Rückflußkochen von Thionaphthen-chinon-2. 3 mit 2. 4-Dinitro-benzylchlorid und Natriummethylat in Methanol [25] erhalten worden. Aus XXVII wurde durch Erhitzen in Acetanhydrid und Piperidin 2-(2'4'-Dinitro-phenyl)-thionaphthen-carbonsäure-(3) (XXVIII) gewonnen. Beim Erhitzen ihres Kaliumsalzes in Glykol entstand 7-Nitro-thionaphtheno-2'. 3': 4. 3-cumarin (XXX). Die Reduktion zu 7-Amino-thionaphtheno-

2'. 3': 4. 3-cumarin (XXXI) gelang mit Zink in Eisessig-HCl. Das Amin ließ sich mit Acetanhydrid zu XXXII acetylieren. XXXI und XXXII fluoreszierten, in Dimethylformamid gelöst, bereits bei Tageslicht intensiv blau.

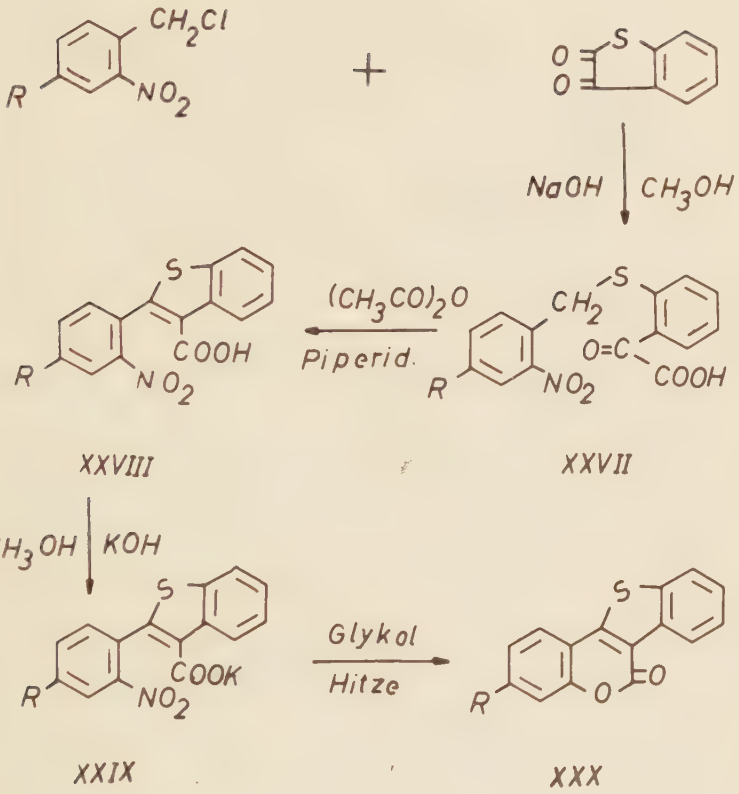
Auf dem Wege zum Cøumoestrol schlugen alle Versuche, 2-Hydroxy-4-methoxy-α-oxo-phenylessigsäure mit 2. 4-Dinitrobenzylchlorid zu verähern, fehl, da offensichtlich die C-Alkylierung der O-Alkylierung vorauslief und Tetranitrostilben entstand [26].

Die UV-Absorptionsspektren von 7. 7'-Dimethoxy-cumarino-3'. 4': 4. 3-cumarin (VIIa), von 7-Amino-thionaphtheno-2'. 3': 4. 3-cumarin (XXXI) und von 7-Acetamino-thionaphtheno-2'. 3': 4. 3-cumarin (XXXII) wurden aufgenommen. VIIa hat 2 Maxima, während XXXI und XXXII 3 Maxima aufweisen. Die 3 Verbindungen besitzen im langwelligen Bereich ihr Hauptmaximum, welches gegenüber dem von VIIa bei XXXI weniger stark und bei XXXII stärker hypsochrom verschoben ist. (Abb. 4).

Die Maxima und Minima der Absorptionsspektren, die dazugehörigen ε -Werte und das zur jeweiligen Messung verwendete Lösungsmittel sowie die Maxima der Fluoreszenz und die relative Fluoreszenzausbeute sind im Versuchsteil angegeben.
d gibt die Eindringtiefe in mm an, nach der 90 % des anregenden Lichtes absorbiert sind.

Frl. Dr. G. V o l z danke ich für die Aufnahme der Ultrarotspektren ebenso herzlich wie Herrn Dr. P. N i c k e l und Herrn H. H a h n für Fluoreszenzmessungen.

Schema 3



XXVII — XXX R = NO_2

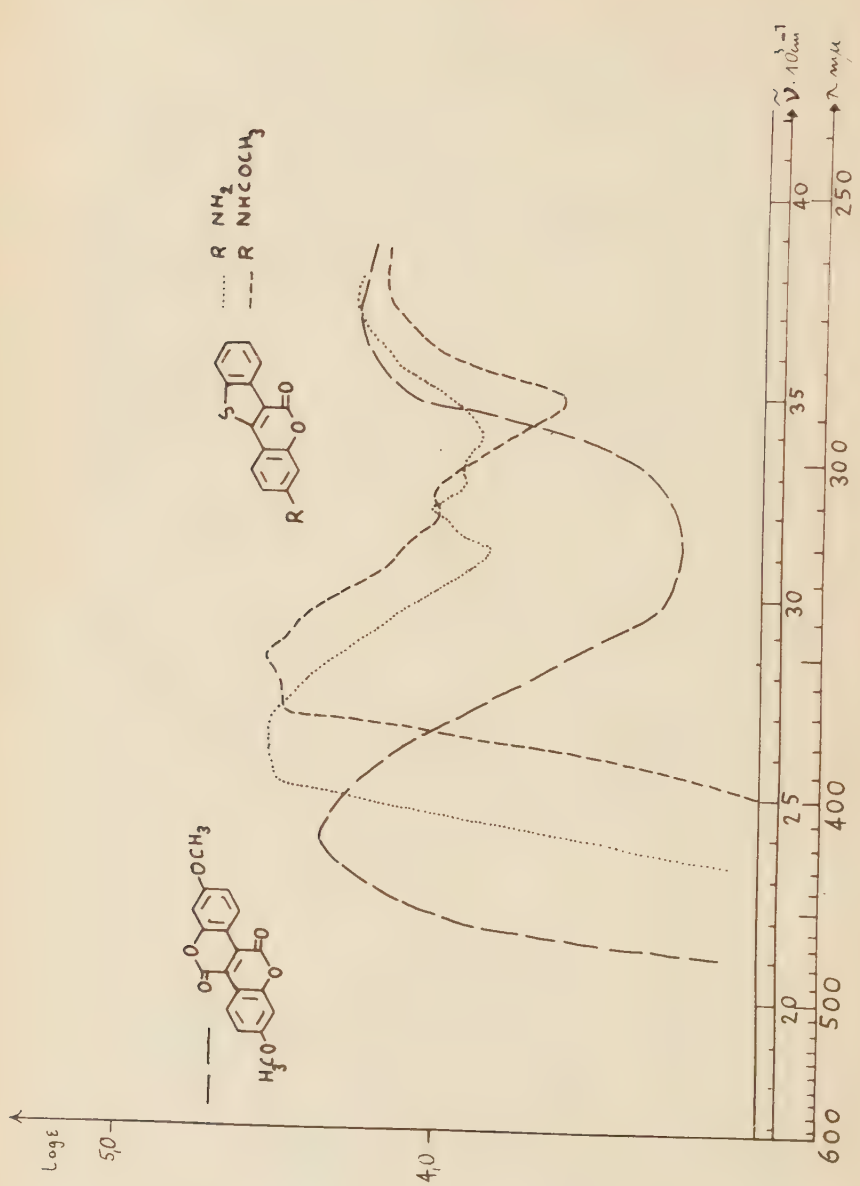
↓ Zn + HCl + CH_3COOH

XXXI R = NH_2

↓ $(CH_3CO)_2O$

XXXII R = $NHCOCH_3$

Abb. 4


log ε
5,0
4,0
R NH2
R NHCOCH3
OCH3
H3CO
R
2,0
2,5
3,0
3,5
4,0
600
500
400
300
250
λ mμ

EXPERIMENTELLER TEIL

Die Elementaranalysen wurden bei A. Bernhardt, Mülheim (Ruhr), bzw. bei F. und E. Pascher, Bonn, ausgeführt. Zu ihrer Berechnung wurde die Atomgewichtstabelle 1953 mit dem Wert für C = 12,011 benutzt.

Sämtliche Schmelzpunkte sind unkorrigiert. Sie wurden bis 340° im Kupferblock nach Lindström bestimmt. Zur Bestimmung von Schmelzpunkten oberhalb 340° wurde ein Aluminiumblock mit einer Bohrung für ein Quecksilberthermometer mit einem Meßbereich bis 630° benutzt.

Die UV-Absorptionsspektren wurden mit dem ZEISS-Spektralphotometer, M 4 Q, aufgenommen.

Bei der Dünnschichtchromatographie wurde Kieselgel - G nach Stahl (E. Merck A.G.) verwandt.

I) WILLGERODT - Reaktionen

1) Reaktionsprodukte des 2-Hydroxy-4-methoxy-acetophenon.

a) Ketothiomorpholid, Ketosäure, Ketosäurederivate.

2-Hydroxy-4-methoxy-α-oxo-phenylthioessigsäuremorpholid (IIa) [7]

90 g (0,54 Mol) 2-Hydroxy-4-methoxy-acetophenon (Ia) wurden mit 36 g (1,12 Mol) Schwefel in einer Reibschale verrieben, in einen 500 ml Rundkolben gegeben und mit 180 g (2,07 Mol) Morpholin versetzt. Es wurde mit einem Rückflußkühler versehen, auf dem sich ein gebogener Stopfen mit einem Schlauch befand, welcher in die Abzugöffnung gelegt wurde, um Schwefelwasserstoff abzuleiten. Das Reaktionsgemisch wurde 2 Stdn. bei 160° Infrabadtemperatur, vom beginnenden Sieden an gerechnet, gehalten. Dabei befanden sich die Thermometerspitze und der Kolbenboden auf gleicher Höhe und ca. 3 cm oberhalb der Infrabadlampe. Bei dieser Anordnung ragte der Kolbeninhalt ca. 2 cm über das Infrabad hinaus. Nach der Reaktion wurde das Infrabad sofort entfernt, zum Abkühlen 1 Stde. stehen gelassen, in 300 ml Chloroform aufgenommen und nacheinander mit je 300 ml Wasser, 2n-Salzsäure und Wasser gewaschen. Dann wurde das Chloroform im Vakuum vollständig abgesaugt und der dunkelrotbraune, zähflüssige Rückstand in eine Porzellanschale gegossen. Der Kolben wurde 3 mal mit 50 ml Alkohol (m. Petroläther vergällt) nachgespült und die in der Schale befindliche Masse damit gut verrührt, sodaß sie nach kurzer Zeit kristallisierte. Zum Auskristallisieren wurde unter dem Abzug 3-4 Stdn. stehen gelassen und wiederholt umgerührt. Der dabei abdampfende Alkohol wurde zur Förderung der Kristallisation 2 mal ergänzt. Die durchkristallisierte Masse wurde 4 mal mit 60 ml Alkohol verrührt und abgenutscht. Es wurden 31,5 g (20,7 % d. Th.) hellgelbe, sandige Kristalle mit einem Schmelz-

punkt von 127-130° erhalten. Zum Umkristallisieren wurde in 300 ml Alkohol (m. Petroläther verg.) gelöst, mit 0,5 g Kohle versetzt, zum Sieden erhitzt und über eine vorgewärmte Nutsche in eine vorgewärmte Saugflasche filtriert. Nach 3-4 Stdn. wurden 27 g (17,7 % d. Th.) hellgelbe, feine Spieße mit einem Schmelzpunkt von 132-134° abgenutscht. Eine nochmals aus Methanol umkristallisierte Analysenprobe hatte einen Schmp. von 132-134,5°.

UV-Absorption in n-Butanol:

$\lambda_{\text{Schulter}}$: 323-313 mμ; $\varepsilon = 6,3 \cdot 10^3$
λ_{max} : 278 mμ; $\varepsilon = 17,1 \cdot 10^3$
λ_{min} : 247 mμ; $\varepsilon = 7,0 \cdot 10^3$
λ_{max} : 238 mμ; $\varepsilon = 8,0 \cdot 10^3$

4,256 mg Substanz: 8,55 mg CO_2 1,99 mg H_2O

$C_{13}H_{15}NO_4S$ (281,33) Ber.: C 55,50 % H 5,57 %
Gef.: C 54,82 % H 5,23 %

2-Hydroxy-4-methoxy-α-oxo-phenylessigsäure (IVa) [27]

Von IIa wurden 28,1 g (0,1 Mol) mit 400 g 10 %iger Natronlauge 4 Stdn. am Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen wurde portionsweise mit (50 %iger) Schwefelsäure, unter dem Abzug, angesäuert und nach jeder Säurezugabe unter dem Wasserhahn gekühlt. Nach Erreichen von p_H 1 wurden noch 30 ml Schwefelsäure zugegeben und die trübe, kanariengelbe Lösung mit 5 x 100 ml Äther extrahiert. Die ätherische Lösung wurde mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum bis auf 150 ml eingeengt. Dann wurde in eine Porzellanschale gegossen und der Äther unter dem Abzug abgedampft. Die anfangs ölige Säure kristallisierte nach öfterem Umrühren nach etwa zwei Tagen. Es wurden 18 g (92 % d. Th.) gelbliche Kristalle mit einem Schmp. von 111-113° erhalten.

Für die Weiterverarbeitung wurde dieses Rohprodukt verwendet, weil beim Umkristallisieren zu große Verluste auftraten.

Für die Analysenprobe wurden 1,1 g Säure aus 20 ml Wasser unter Zusatz einer Spatelspitze Kohle umkristallisiert. Die erhaltenen 0,66 g mit einem Schmp. von 116-118° wurden nochmals aus 30 ml Toluol umkristallisiert und es wurden 0,53 g gelbliche, sandige Kristalle erhalten, welche von 119-121° schmolzen.

Die IR-Absorption in KBr zeigte bei 3,15 μ eine breite OH-Bande (cheliert), bei 5,75 μ eine >CO (=COOH)-Bande und bei 6,18 μ eine >C=O-Bande.

4,193 mg Substanz: 8,43 mg CO_2 1,47 mg H_2O

$C_9H_8O_5$ (196,16) Ber.: C 55,11 % H 4,11 %
Gef.: C 54,87 % H 3,92 %

2.4-Dinitrophenylhydrazon der 2-Hydroxy-4-methoxy-α-oxo-phenylessigsäure

0,5 g (2,5 mMol) IVa in 20 ml Äthanol (m. Petroläther verg.) gelöst, wurden unter Umschwenken mit 10 ml (2,5 mMol) 2.4-Dinitrophenylhydrazinlösung versetzt und 1 Stde. bei Zimmertemperatur stehengelassen. Das Dinitrophenylhydrazon wurde abgenutscht, mit Wasser und Alkohol nachgewaschen und an der Luft getrocknet. Die erhaltenen 0,77 g (80 % d. Th.) wurden aus 50 ml Äthanol umkristallisiert und ergaben 0,43 g (44,8 % d. Th.) orangefarbene, feinkristalline Substanz mit einem Schmp. von 267-270°.

4,141 mg Substanz: 7,32 mg CO_2 1,26 mg H_2O

$C_{15}H_{12}N_4O_8$ (376,3) Ber.: C 47,88 % H 3,22 %
Gef.: C 48,24 % H 3,40 %

2-Hydroxy-4-methoxy-α-oxo-phenylessigsäuremethylester

10 g (51 mMol) IVa wurden mit 120 ml Methanol und 1 ml konz. Schwefelsäure 13 Stdn. am Rückfluß erhitzt. Danach wurde im Vakuum bis auf ca. 50 ml eingeengt und der gelbe Kristallbrei abgenutscht. Zur Entfernung der Ausgangssäure wurde in 200 ml 5 %iger Bikarbonatlösung schwach erwärmt, abgenutscht und nach 4 maligem Waschen mit Wasser auf dem Tonteller getrocknet. Die 4, 1 g des gelb-braunen Rohproduktes hatten einen Schmp. von 65-67°. Aus der schwefelsauren Mutterlauge wurden nach Neutralisation mit Bikarbonat und Verdünnen mit Wasser nochmals 1, 1 g mit dem gleichen Schmelzpunkt gewonnen. Die Gesamtrohproduktausbeute betrug damit 5, 2 g (48, 6 % d. Th.). Durch Umkristallisation aus 22 ml Methanol wurden 3, 3 g (30, 9 % d. Th.) ganz feine, orangefarbene Nadeln erhalten, die von 68-69° schmolzen. Nach Zusatz von 100 ml Wasser zur Mutterlauge konnten noch 1, 1 g gelbliche Flokken mit einem Schmp. von 65-67° erhalten werden. Für die Analysenprobe wurde nochmals eine kleine Menge aus Methanol umkristallisiert, welche dann einen Schmp. von 69-70° besaß.

4, 135 mg Substanz: 8, 61 mg CO_2 1, 72 mg H_2O

$C_{10}H_{10}O_5$ (210, 19) Ber.: C 57, 12 % H 4, 80 %
Gef.: C 56, 82 % H 4, 65 %

b) Thiomorpholid, Säure

2-Hydroxy-4-methoxy-phenylthioessigsäuremorpholid (IIIa)

Das durch Abnutschen des 2-Ketothiomorpholids IIa gewonnene Filtrat wurde im Vakuum eingedampft und der zähflüssige Rückstand in eine Porzellanschale gegossen. Der Kolben wurde 3 mal mit 30 ml Toluol nachgespült, die in der Schale befindliche Masse damit gut verrührt und über Nacht zum Auskristallisieren stehengelassen. Der Kristallbrei wurde 3 mal mit 50 ml Toluol verrührt und abgenutscht. Es wurden 30,5 g (20,7 % d. Th.) fast weiße, sandige Kristalle mit einem Schmp. von 118-122° erhalten. Zum Umkristallisieren wurde das Thiomorpholid in 250 ml Toluol zum Sieden erhitzt und in 300 ml heißes Cyclohexan eingegossen. Nach 4 Stdn. wurden 23,5 g (18,6 % d. Th.) gelblich-weiße, sandige Kristalle abgenutscht, die bei 120-125° schmolzen. Eine nochmals aus Toluol-Cyclohexan umkristallisierte Analysenprobe hatte einen Schmp. von 124-126°.

UV-Absorption in n-Butanol

λ_{max} : 278 mμ ; $\varepsilon = 21,5 \cdot 10^3$
λ_{min} : 244 mμ ; $\varepsilon = 6,1 \cdot 10^3$
λ_{max} : 228 mμ ; $\varepsilon = 12,1 \cdot 10^3$

4,320 mg Substanz: 9,35 mg CO_2 2,49 mg H_2O

$C_{13}H_{17}NO_3S$ (267,35) Ber.: C 58,40 % H 6,41 %
Gef.: C 59,07 % H 6,45 %

2-Hydroxy-4-methoxy-phenylessigsäure (Va) [7]

23,5 g (0,1 Mol) Thiomorpholid IIIa wurden mit 356 g 10 %iger Natronlauge 4 Stdn. am Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen wurde portionsweise mit 50 Gew. %iger Schwefelsäure auf p_H 1 angesäuert und nach jeder Säurezugabe unter dem Wasserhahn gekühlt. Dabei fiel die Säure in grauweißen Flocken aus. Es wurden 0,5 g Kohle zugegeben, aufgekocht und über eine im Trockenschrank vorgewärmte Nutsche in eine vorgewärmte Saugflasche abgenutscht. Dazu durfte das Filter vorher nicht angefeuchtet werden, weil sich sonst die Nutsche verstopft hätte. Nach 3-4 Stdn. wurde die Säure abgenutscht, mit 20 ml Wasser angeteigt und wieder abgenutscht. Es wurden 9,5 g (59,4 % d. Th.) weiße Säureflocken mit einem Schmp. von 133-135° erhalten. Durch 3-maliges Extrahieren der Mutterlauge mit 100 ml Äther konnten noch weitere 5 g gelblich-weiße Säure mit einem Schmp. von 132-134° erhalten werden. Die Gesamtausbeute betrug 14,5 g (90,6 % d. Th.).

2) Reaktionsprodukte des 2-Hydroxy-5-methyl-acetophenon.

a) Ketothiomorpholid, Ketosäure, Ketosäurederivat

2-Hydroxy-5-methyl-α-oxo-phenylthioessigsäuremorpholid (IIb) [7]

45 g (0,3 Mol) 2-Hydroxy-5-methyl-acetophenon (Ib) wurden mit 24 g (0,75 Mol) Schwefel und 90 g (1,05 Mol) Morpholin 2 1/2 Stdn. bei 150° Infrabadtemperatur gehalten. Dabei war der apparative Aufbau und die Aufarbeitung wie bei IIa ausgeführt worden. Es wurden 11 g (13,85 % d. Th.) gelbe Kristalle mit einem Schmp. von 160-165° erhalten. Nach Umkristallisation einer Probe von 7,5 g aus 200 ml Äthanol wurden 6,2 g hellgrüne, schimmernde Blättchen erhalten, die bei 176-178° schmolzen. Durch zwei weitere

Umkristallisationen aus Methanol konnte der Schmp. bis auf 179-180° verbessert werden.

UV-Absorption in n-Butanol

λ_{max} = 345 mμ ; ε = 6,1 · 10^3
λ_{min} = 313 mμ ; ε = 3,5 · 10^3
λ_{max} = 262 mμ ; ε = 20,9 · 10^3
λ_{min} = 238 mμ ; ε = 7,0 · 10^3

4,801 mg Substanz: 0,230 ccm N_2 (23° / 762)
4,288 mg Substanz: 9,31 mg CO_2 2,23 mg H_2O

$C_{13}H_{15}O_3NS$ (265,33) Ber.: C 58,85 % H 5,70 % N 5,28 %
Gef.: C 59,25 % H 5,82 % N 5,52 %

2-Hydroxy-5-methyl-α-oxo-phenylessigsäure (IVb) [7]

13,8 g (52 mMol) Ketothiomorpholid IIb wurden mit 200 g (500 mMol) 10 %iger Natronlauge 4 Stdn. am Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen wurde portionsweise unter Kühlung mit 50 %iger Schwefelsäure bis auf p_H 1 angesäuert. Es wurden weitere 30 ml Schwefelsäure zugefügt, 5 mal mit 100 ml Äther extrahiert und der Äther sofort im Vakuum abgesaugt. Der gelbe, ölige, von wenigen Kristallen durchsetzte Rückstand wurde in eine Schale gegossen und kristallisierte in gelben, klebrigen Kristallen. Das Rohprodukt wog 9,9 g (96 % d. Th. bezogen auf Monohydrat). Durch 4-maliges Umkristallisieren aus Benzol-Cyclohexan (1+3) konnte unter großem Substanzverlust der Schmp. auf 94-98° erhöht werden. Nach K. FRIES und G. FINK soll die wasserfreie Säure bei 107°, das Monohydrat bei 75° schmelzen. Die umkristallisierte Säure dürfte somit als Gemisch vorgelegen haben.
Für Umsetzungen wurde das Rohprodukt verwendet.

2.4-Dinitrophenylhydrazon der 2-Hydroxy-5-methyl-α-oxo-phenylessigsäure [7]

0,45 g (2,5 mMol) Ketosäure IVb wurden in 20 ml Alkohol (m. Petroläther vergällt) gelöst und nach Zugabe von 10 ml (2,5 mMol) 2.4-Dinitrophenylhydrazinlösung [x] 2 Stdn. bei Zimmertemperatur stehengelassen. Das Dinitrophenylhydrazon wurde abgenutscht, mit Wasser und Alkohol nachgewaschen, und da die 620 mg (68,9 % d. Th.) Rohprodukt nicht schmolzen, nochmals in 50 ml Wasser aufgekocht und aus 50 ml Alkohol umkristallisiert. Es wurden 0,35 g (39 % d. Th.) orangefarbene Nadeln mit einem Schmp. von 295-297° erhalten.

4,224 mg Substanz: 7,73 mg CO_2 1,43 mg H_2O
4,04 mg Substanz: 0,549 ccm N_2 (25° / 762)

$C_{15}H_{12}O_7N_4$ (360,3) Ber.: C 50,00 % H 3,36 % N 15,55%
Gef.: C 49,94 % H 3,79 % N 15,60%

b) Morpholid, Säure

2-Hydroxy-5-methyl-phenylessigsäuremorpholid (IIIb)

Das durch Abnutschen des Ketothiomorpholids IIb gewonnene Filtrat wurde im Vakuum eingedampft und der zähflüssige, dunkelrotbraune Rückstand in eine Porzellanschale gegossen. Der Kolben wurde 3 mal mit ca. 30 ml Toluol nachgespült und die in der Schale befindliche Masse damit gut verrührt. Es wurde mehrmals mit dem Glasstab durchgerührt und über Nacht auskristallisieren lassen. Die

x) HOUBEN-WEYL, Methoden der organischen Chemie, Band II, 4. Auflage, 1953, S. 448.

durchkristallisierte Masse wurde 3 mal mit etwa 20 ml Toluol verrührt und abgenutscht. Die erhaltenen 13,5 g (19,3 % d. Th.) hellgelben, sandigen Kristalle hatten einen Schmp. von 134-137°. Zum Umkristallisieren wurde in 40 ml Toluol gelöst, filtriert und in 80 ml heißes Cyclohexan eingegossen. Nach mehreren Stunden wurden 11,5 g (16,3 % d. Th.) weiße, schimmernde Blättchen mit einem Schmp. von 137-139° abgenutscht. Eine noch zweimal aus Toluol umkristallisierte Analysenprobe schmolz bei 140-142°.

Diese Substanz ergab in methanolischer Lösung mit 1 %iger methanolischer $FeCl_3$-Lösung eine Grünfärbung, die nach Zusatz von Wasser in eine blaue Farbe überging. Die Prüfung auf Schwefel, einer nach LASSAIGNE aufgeschlossenen Probe, verlief sowohl mit Nitroprussidnatrium, wie mit Bleiacetat negativ, während die Probe auf Stickstoff aus dem gleichen Aufschluß durch Berlinerblau-Reaktion positiv ausfiel.

UV-Absorption in n-Butanol

$\lambda_{max} = 284 m\mu; \varepsilon = 3,3 \cdot 10^3$
$\lambda_{min} = 257 m\mu; \varepsilon = 0,6 \cdot 10^3$
$\lambda_{max} = 225 m\mu; \varepsilon = 9,7 \cdot 10^3$

4,395 mg Substanz: 10,66 mg CO_2 2,76 mg H_2O

$C_{13}H_{17}NO_3$ (235,28) Ber.: C 66,36 % H 7,28 %
Gef.: C 66,19 % H 7,03 %

2-Hydroxy-5-methyl-phenylessigsäure (V) [7]

5,02 g (21,4 mMol) Morpholid IIIb wurden mit 83 g (200 mMol) 10 %iger Natronlauge 4 Stdn. am Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen wurde filtriert und mit konz. Salzsäure auf p_H 1 angesäuert. Dabei fielen weiße Säureflocken aus. Es wurde über Nacht im Kühlschrank stehengelassen und abgenutscht. Die erhaltenen 2,5 g (70,5 % d. Th.) der Säure waren rein weiß und hatten einen Schmp. von 133-135°. (Laut Diss. VOHL, Seite 26, schmilzt die 2-Hydroxy-5-methyl-phenylessigsäure bei 134°). Durch Ausäthern der Mutterlauge konnten noch 0,7 g (19,75 % d. Th.) Säure erhalten werden, welche von 128-134° schmolzen. Die Säure ergab, wie bereits in der Diss. VOHL erwähnt, mit 1 %iger methanolischer $FeCl_3$-Lösung, nach Zusatz von Wasser, eine Blaufärbung.

3) Reaktionsprodukte des 2-Hydroxy-acetophenon

a) Ketothiomorpholid, Ketosäure, Ketosäurederivat.

2-Hydroxy-α-oxo-phenylthioessigsäuremorpholid (IIc) [12]

14,0 g (0,1 Mol) 97 %iges 2-Hydroxy-acetophenon (Ic), 6,4 g (0,2 Mol) Schwefel und 30 ml (0,35 Mol) Morpholin wurden in einem 250 ml Rundkolben 1 Stde. bei 160° Infrabadtemperatur, vom beginnenden Sieden an gerechnet, gehalten. Der Aufbau der Apparatur war wie bei Ketothiomorpholid IIa. Nach dem Abkühlen wurde der Kolbeninhalt in 100 ml Chloroform aufgenommen und nacheinander mit je 80 ml Wasser, 2n-Salzsäure, Wasser, gewaschen. Danach wurde das Chloroform im Vakuum vollständig abgesaugt und der dunkelrotbraune Rückstand mit ca. 50 ml Alkohol digeriert. Dabei trat

sofort Kristallisation ein. Die kristalline Masse wurde unverzüglich abgenutscht, 3 mal mit 50 ml Alkohol digeriert und wieder abgenutscht. Es wurden 6,9 g (27,5 % d. Th.) gelbe Kristalle mit einem Schmp. von 158-161° erhalten. 3 g Morpholid wurden aus 80 ml Methanol umgelöst und lieferten 2,0 g grüngelbe Kristalle, die von 158-163° schmolzen. Nach einer weiteren Kristallisation aus 60 ml Äthanol schmolz die Substanz von 160,5 - 165° und nach Umkristallisation aus 15 ml Benzol + 80 ml Cyclohexan hatte die Analysenprobe einen Schmp. von 163-165°.

UV-Absorption in n-Butanol

λ_{max} = 334 mμ ; ε = 4,4 · 10^3
λ_{min} = 306 mμ ; ε = 3,3 · 10^3
λ_{max} = 260 mμ ; ε = 15,0 · 10^3
λ_{min} = 233 mμ ; ε = 5,0 · 10^3
λ_{max} = 225 mμ ; ε = 7,2 · 10^3

4,096 mg Substanz: 8,72 mg CO_2 1,97 mg H_2O
4,588 mg Substanz: 0,240 ccm N_2 (27° / 762)

$C_{12}H_{13}O_3NS$ (251,31) Ber.: C 57,35 % H 5,22 % N 5,57
Gef.: C 58,10 % H 5,38 % N 6,03

2-Hydroxy-α-oxo-phenylessigsäure (IVc) [12]

13,6 g (54 mMol) Ketothiomorpholid IIc wurden mit 200 g (500 mMol) 10 %iger Natronlauge 4 Stdn. am Rückfluß gekocht und wie bei Ketosäure IVb aufgearbeitet. Die anfangs ölige Säure war nach 2 Tagen kristallin. Das Rohprodukt wog 9,4 g (94 % d. Th., bezogen auf Monohydrat) und schmolz von 31-38°.
Durch Umkristallisation aus Benzol-Cyclohexan konnte der Schmelzpunkt nicht verbessert werden.
(Literaturangabe: [32] $C_8H_6O_4 \cdot H_2O$ F 41-42°).

2.4-Dinitro-phenylhydrazon der 2-Hydroxy-α-oxo-phenylessigsäure

0,42 g (2,5 mMol) IVc wurden in 20 ml Äthanol (m. Petroläther verg.) gelöst. Zu dieser Lösung wurden 10 ml 2.4-Dinitrophenylhydrazinlösung gegeben. Dann wurde das Reaktionsgemisch 2 Stdn. bei Zimmertemp. stehengelassen. Das Dinitrophenylhydrazon wurde abgenutscht und aus 20 ml Äthanol umkristallisiert. Es wurden 280 mg (32 % d. Th.) orangefarbene, feinkristalline Substanz mit einem Schmp. von 257-259° erhalten.

Die Analyse lieferte einen um 2,2 % zu hohen C-Wert und einen um 1 % zu hohen N-Wert. Bei einem erneut hergestellten 2.4-Dinitrophenylhydrazon aus mehrmals gereinigter 2-Hydroxy-α-oxo-phenylessigsäure wurde beobachtet, daß das Derivat sich beim Umkristallisieren offenbar teilweise zersetzte. Das umkristallisierte Produkt ergab keinen verbesserten Schmelzpunkt und lieferte bei der Stickstoffanalyse einen um 1,5 % zu tiefen N-Wert.

a) 4,061 mg Substanz : 7,56 mg CO_2 0,94 mg H_2O.

a) 3,695 mg Substanz : 0,552 ccm N_2 (25° / 762).

b) 3,323 mg Substanz : 0,432 ccm N_2 (24,8° / 748).

$C_{14}H_{10}O_7N_4$ (346,26)

Ber.: C 48,56 % H 2,91 % N 16,18 %

Gef.: C 50,80 % H 2,59 % $N_{a)}$ 17,15 % $N_{b)}$ 14,67 %

b) Thiomorpholid, Säure.

2-Hydroxy-phenyl-thioessigsäure-morpholid (IIIc)

Das durch Abnutschen des Ketothiomorpholids IIc gewonnene Filtrat wurde im Vakuum eingedampft und das zähe, dunkelbraune Öl mit wenig Toluol digeriert. Anschließend wurde nochmals abgesaugt, zuletzt ohne Erwärmung des Kolbens. Die nach 5 Min. ausgefallenen Kristalle wurden abgenutscht. Es wurden 5 g Rohprodukt mit einem Schmp. von 111-117° erhalten. Nach nochmaligem Digerieren mit Toluol konnte am nächsten Tag ein weiteres Gramm Morpholid isoliert werden, das von 104-113° schmolz, so daß die Gesamtrohproduktausbeute 6,0 g (25,3 % d. Th.) betrug. Die zuerst erhaltenen 5,0 g wurden aus 40 ml Toluol umkristallisiert und erbrachten 1,6 g mit einem Schmp. von 117-120°. Nach zwei weiteren Kristallisationen aus 15 ml Toluol und aus 15 ml Toluol + 30 ml Cyclohexan hatte die Analysenprobe einen Schmp. von 119-121°.

UV-Absorption in n-Butanol

λ_{max} = 278 mμ ; $\varepsilon = 17,5 \cdot 10^3$
λ_{sattel} = 248-244 mμ ; $\varepsilon = 2 \cdot 10^3$
λ_{max} = 222 mμ ; $\varepsilon = 5,4 \cdot 10^3$

4,196 mg Substanz : 9,33 mg CO_2 2,30 mg H_2O.
5,473 mg Substanz : 0,294 ccm N_2 (23° / 762).

$C_{12}H_{15}O_2NS$ (237,32) Ber.: C 60,73 % H 6,37 % N 5,92 %
Gef.: C 60,68 % H 6,13 % N 6,19 %

2-Hydroxy-phenylessigsäure (Vc) [12]

24 g (0, 1 Mol) Thiomorpholid IIIc wurden mit 400 g (1 Mol) 10 %iger Natronlauge 4 Stdn. am Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen wurde portionsweise unter Kühlung mit konz. Salzsäure auf p_H 1 angesäuert und nach Zugabe einiger weiterer Milliliter konz. Salzsäure und einer Spatelspitze Kohle aufgekocht und über eine vorgewärmte Nutsche abgenutscht. Nach dem Erkalten wurde 10 mal mit 100 ml Äther extrahiert. Die Ätherlösung wurde mit Natriumsulfat getrocknet, 2/3 des Äthers im Vakuum abgesaugt und die Lösung zum Kristallisieren in eine Porzellanschale gegossen. Nach dem Verdampfen des Äthers blieben 14, 0 g (91 % d. Th.) rein weiße Kristalle mit einem Schmp. von 145-147°.
(Nach KING und McMILLAN schmilzt 2-Hydroxy-phenylessigsäure bei 138-141°).

4) Reaktionsprodukte des Acetophenon

a) Thiomorpholid

Phenylthioessigsäuremorpholid [13]

36 g (0, 3 Mol) Acetophenon, 19, 2 g (0, 6 Mol) Schwefel und 91 g (1, 05 Mol) Morpholin wurden in einem 250 ml Rundkolben 45 Min. bei 150° Infrabadtemperatur, vom beginnenden Sieden an gerechnet, gehalten. Der apparative Aufbau war wie bei Ketothiomorpholid IIa. Nach dem Abkühlen wurde der Kolbeninhalt in 300 ml Chloroform aufgenommen und nacheinander mit je 150 ml Wasser, 2n-Salzsäure und Wasser gewaschen. Anschließend wurde das Chloroform im Vakuum vollständig abgesaugt. Der hellbraune Rückstand wurde in eine Schale gegossen und mit ca. 50 ml Alkohol digeriert. Dabei

trat sofort Kristallisation ein. Nach Zugabe von weiteren 30 ml Alkohol wurde abgenutscht und der kristalline Rückstand mit Alkohol mehrmals nachgewaschen. Es wurden 31 g (47 % d. Th.) weiße, sandige Kristalle mit einem Schmp. von 78-80° gewonnen. Der Schmelzpunkt des Thiomorpholids entsprach der Literaturangabe [13] für Phenylthioessigsäuremorpholid.

Das Filtrat wurde im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wurde in eine Schale gegossen, mit 30 ml Toluol digeriert und über Nacht stehengelassen. Am nächsten Tag konnten 400 mg und 5 Tage später 6,85 mg erbsengroße, kandiszuckerähnliche, farblose Kristalle, die bei 80° schmolzen, isoliert werden.

Während bei den Reaktionsprodukten der 2-Hydroxy-acetophenone beim Digerieren mit Alkohol die Ketothiomorpholide kristallisierten, wurde in diesem Falle die Hauptmenge des Thiomorpholids gefaßt. Das dürfte darauf zurückzuführen sein, daß es in grösserer Menge als das Ketothiomorpholid vorlag, und daß seine Löslichkeit in Alkohol gegenüber den Thiomorpholiden mit phenolischer Hydroxylgruppe geringer ist.

Die zuerst erhaltenen 31,0 g Thiomorpholid wurden aus 370 ml Cyclohexan umkristallisiert und lieferten 27,0 g lange, weiße Nadeln mit einem unveränderten Schmelzpunkt.

UV-Absorptionsspektrum in n-Butanol

λ_{max} = 280 mμ ; ε = 15,3 · 10^3
λ_{min} = 244 mμ ; ε = 1,6 · 10^3
(Sattel)
λ_{max} = 222 mμ ; ε = 5,8 · 10^3

b) Ketothiomorpholid, Ketosäurederivat

α-Oxo-phenylthioessigsäuremorpholid [13]

Nach Isolierung der 3 Phenylthioessigsäuremorpholidfraktionen kristallisierten aus der Schmiere beim erneuten Digerieren mit Toluol 2, 3 g kanariengelbe, sandkorngroße Kristalle, welche von 109-114° schmolzen.

Die Restschmiere blieb noch mehrere Tage stehen und wurde mit Alkohol digeriert. In Abständen von ca. 2 Tagen konnten noch 3 mal kristalline Produkte von insgesamt 4, 9 g erhalten werden. Diese Menge setzte sich aus 3, 1 g farblosem, grobkörnigem Thiomorpholid und aus 1, 8 g feinkörnigem, gelbem Ketothiomorpholid zusammen. Die beiden Produkte wurden durch Absieben voneinander getrennt. Die Gesamtausbeute an Ketothiomorpholid betrug damit 4, 1 g (5, 8 % d. Th.).

Die zuerst erhaltenen 2, 3 g Ketothiomorpholid wurden aus 30 ml Äthanol (m. Petroläther verg.) umkristallisiert. Es wurden 1, 4 g dünne, durchsichtige Platten mit einem Schmp. von 115-117° erhalten (Literatur F 114°).

UV-Absorptionsspektrum in n-Butanol

$\lambda_{\text{Schulter}}$ = 385-358 mμ ; ε = $1,5 \cdot 10^3$

λ_{max} = 269 mμ ; ε = $18,3 \cdot 10^3$

λ_{min} = 264 mμ ; ε = $17,5 \cdot 10^3$

λ_{max} = 254 mμ ; ε = $18,5 \cdot 10^3$

Phenylhydrazon der α-Oxo-phenylessigsäure [28]

Die 1,8 g (7,6 mMol) des oben beschriebenen, zuletzt isolierten α-Oxo-phenylthioessigsäuremorpholids wurden mit 30 ml 10 %-iger Natronlauge 2 Stdn. am Rückfluß hydrolysiert. Zunächst schwamm das Ketothiomorpholid als gelbe Öltropfen auf der Oberfläche. Nach 105 Min. war alles gelöst. Das Reaktionsgemisch wurde noch 15 Min. im Sieden gehalten, abgekühlt, mit konz. Salzsäure angesäuert, filtriert und 3 mal mit 30 ml Äther extrahiert. Nach Verdampfen des Äthers blieben schwach gelbliche, wachsartige Flokken. Sie wurden in 20 ml Wasser gelöst und mit einer Lösung von 0,7 g (6,5 mMol) Phenylhydrazin in 20 ml sehr verdünnter Salzsäure versetzt. Die Mischung blieb 20 Min. stehen. Es wurden 1,1 g zitronengelbe Flocken (55 % d. Th. bezogen auf eingesetztes Ketothiomorpholid) erhalten. Das Phenylhydrazon schmolz von 153-156° (Literaturangabe: F 153-160°).[28]

5) Reaktionsprodukte des 2.4-Dimethoxy-acetophenon.

a) Thiomorpholid, Säure

2.4-Dimethoxy-phenylthioessigsäuremorpholid [15]

40 g (0,22 Mol) 2.4-Dimethoxy-acetophenon, 16 g (0,5 Mol) Schwefel und 80 g (0,92 Mol) Morpholin wurden in einem 500 ml Rundkolben 5 Stdn. bei 150° Infrabadtemperatur, vom beginnenden Sieden an gerechnet, gehalten. Der apparative Aufbau war wie bei Ketothiomorpholid IIa. Nach dem Abkühlen wurde der Kolbeninhalt in 200 ml Chloroform aufgenommen und nacheinander mit je 200 ml Wasser, 2n-Salzsäure und Wasser gewaschen. Anschließend wurde

das Chloroform im Vakuum vollständig abgesaugt. Der dunkelbraune, zähflüssige Rückstand wurde in eine Schale gegossen und mit ca. 50 ml Aceton nachgespült. Das Gemisch wurde mehrmals mit dem Glasstab durchgerührt und über Nacht stehengelassen. Dabei trat Kristallisation ein. Die kristalline Masse wurde mit 30 ml Alkohol verrührt und abgenutscht. Dieser Vorgang wurde zur Reinigung des Rohproduktes noch 2 mal wiederholt. Es wurden 42 g (67,3 % d. Th.) weiße Kristalle mit einem Schmp. von 75-79° erhalten. Nach 2 maligem Umkristallisieren aus 100 ml Alkohol, das 1. Mal mit Kohlezusatz, waren es noch 32 g (47,6 % d. Th.) Thiomorpholid mit einem Schmp. von 79-82°.

Hier liegen die gleichen Verhältnisse vor wie bei den WILLGERODT-Reaktionsprodukten des Acetophenon. Das zuerst mit sehr hoher Ausbeute gefaßte Produkt ist das Thiomorpholid.

2.4-Dimethoxy-phenylessigsäure [15] x)

32 g (0,114 Mol) 2.4-Dimethoxy-phenylthioessigsäuremorpholid wurden mit einer Lösung von 100 g Ätznatron in 300 ml Wasser und 200 ml Alkohol (m. Petroläther verg.) 30 Stdn. am Rückfluß gekocht. (Wesentlich kürzere Reaktionszeit dürfte auch genügen!). Nach dem Absaugen des Alkohols wurde mit konz. Salzsäure portionsweise, unter Kühlung unter dem Wasserhahn, bis auf p_H 1 angesäuert. Die

x) Nachträglich war festgestellt worden, daß sowohl das Thiomorpholid, wie auch die Säure bereits bekannt waren [15]. Die Autoren hatten jedoch mit anderen Reaktionsbedingungen gearbeitet. Die Hydrolyse des Thiomorpholids erfolgte bei ihnen mit Eisessig - Schwefelsäure. In der Veröffentlichung sind keine Ausbeuten angegeben. Beim Nacharbeiten dieser sauren Hydrolyse konnten nur 1,6 g sehr unreine Säure gewonnen werden.

flockig ausgefallene, grauweise Säure wurde abgenutscht. Sie wurde in 300 ml heißem Wasser gelöst und nach Zusatz von 4 g Celite (535) und 4 g Kohle über eine vorgewärmte Nutsche filtriert. Dabei fiel die Säure sofort in weißen Flocken aus. Der Filterrückstand wurde 3 mal mit 50 ml Wasser aufgekocht und abgenutscht. Jedesmal fiel noch etwas Säure aus. Bei einer 4. Behandlung des Filterrückstandes blieb das Filtrat klar. Die vereinigten Filtrate wurden einige Stunden zum Kristallisieren stehengelassen. Es wurden 16,0 g (71,8 % d. Th.) Säure erhalten, welche bei 112-114° schmolz.

b) Ketosäurenachweis

2.4-Dimethoxy-α-oxo-phenylthioessigsäure [15]

Um zu prüfen, ob auch bei der WILLGERODT-Reaktion mit 2.4-Dimethoxy-acetophenon Ketothiomorpholid entsteht, wurde ein erneuter Ansatz mit 18 g (0,1 Mol) 2.4-Dimethoxy-acetophenon, 6,4 g (0,2 Mol) Schwefel und 26 g (0,3 Mol) Morpholin gemacht. Das Reaktionsgemisch wurde 2 Stdn. bei 150° Infrabadtemperatur gehalten. Die Isolierung der entstandenen 15,5 g (55,2 % d. Th.) Thiomorpholid erfolgte wie vordem beschrieben. Nach Entfernung des Thiomorpholids wurde das Filtrat im Vakuum eingeengt. Der dunkelbraune, schmierige Rückstand wurde mit Toluol und Aceton digeriert. Da am nächsten Morgen noch keine Kristalle vorhanden waren, wurde das Ganze mit 70 ml 2n-Natronlauge und 50 ml Äthanol 5 Stdn. am Rückfluß erhitzt. Nach Absaugen des Alkohols wurde mit 50 %iger Schwefelsäure angesäuert. Es entstand ein schmutzig gelbes Öl, welches obenauf schwamm. Das Gemisch wurde ausgeäthert. Die ätherische Lösung wurde mit Kohle versetzt, filtriert und mit Natriumsulfat getrocknet. Diese Lösung besaß kanariengelbe Farbe. Nach Abdampfen des Äthers wurde ein Öl erhalten, welches bald kristallisierte.

Eine Probe hiervon wurde in Äthanol gelöst und mit 2.4-Dinitrophenylhydrazinlösung versetzt. Es entstand ein voluminöser, roter Niederschlag, der als positiver Nachweis der Ketogruppe anzusehen sein dürfte.

Eine Wiederholung dieses Ansatzes wäre wünschenswert, wobei beim Verseifen auf einen Zusatz von Äthanol zu verzichten wäre, um eine Reduktion [14] der Ketogruppe zu vermeiden.

II) Cumaranone-(2)

1) Darstellung von Hydroxy-cumaranonen-(2).

6-Hydroxy-cumaranon-(2) (XIII)

20 g (0,102 Mol) 2.4-Dimethoxy-phenylessigsäure wurden mit 150 ml 48 %iger, wäßriger Bromwasserstoffsäure 40 Min., vom beginnenden Sieden an gerechnet, im Infrabad, mit Relais auf 130° Badtemperatur, am Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch färbte sich während dieser Zeit dunkelbraun. Anschließend wurde im Vakuum zur Trockene eingedampft, wobei der Kolben bis zum Hals im siedenden Wasserbad hing. Das noch dampfende Rohprodukt wurde in einer Reibschale verrieben, nochmals in den Kolben zurückgegeben und weitere 20 Min. abgesaugt, um die letzten HBr-Spuren zu beseitigen; da nicht vollständig entfernte Bromwasserstoffsäure beim Umkristallisieren die Ausbeute verringert. Es wurden 15,8 g (102 % d. Th.) rotbraunes, sandiges Rohprodukt erhalten, welches aus 400 ml Wasser und 1 g Kohle umkristallisiert wurde. Hierbei wurde nach kurzem Kochen über eine im Trockenschrank vorgewärmte Nutsche in eine vorgewärmte Saugflasche filtriert. Die erhaltenen 7,4 g (48,4 % d. Th.) feine, schwach rosa Nadeln hatten einen Schmp. von 180-183°. Eine nochmals aus Wasser umkristallisierte Analysenprobe hatte den gleichen Schmelzpunkt. Nach mehrmonatigem Lagern war die an der Glaswand gelegene Substanz rot.

4,056 mg Substanz: 9,49 mg CO_2 1,51 mg H_2O

$C_8H_6O_3$ (150,14) Ber.: C 64,01 % H 4,03 %

Gef.: C 63,85 % H 4,17 %

5-Hydroxy-cumaranon-(2) (XIV) [16] x)

18 g (90 mMol) 2.5-Dimethoxy-phenylessigsäure wurden mit 135 ml 48 %iger, wäßriger Bromwasserstoffsäure 2 Stdn., vom beginnenden Sieden an gerechnet, im Infrabad mit Relais auf 130° Badtemperatur am Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch färbte sich während dieser Zeit dunkelbraun. Die Aufarbeitung erfolgte wie bei XIII. Es wurden 14 g (101 % d. Th.) grauviolette Kristalle erhalten, welche aus 600 ml Wasser unter Zusatz von 1 g Kohle umkristallisiert wurden. Die erhaltenen 9 g (65 % d. Th.) 5-Hydroxy-cumaranon-(2) waren weiß und schmolzen von 187-191°.
(Literaturangabe: [16] F 186-187°, 191-192°).

5.6-Dihydroxy-cumaranon-(2) (XV)

12 g (54 mMol) 2.4.5-Trimethoxy-phenylessigsäure wurden mit 150 ml 48 %iger, wäßriger Bromwasserstoffsäure (d 1,488) 2 Stdn., vom beginnenden Sieden an gerechnet, im Infrabad mit Relais auf 130° Badtemperatur am Rückfluß erhitzt. Aufgearbeitet wurde wie bei XIII. Das kristalline, violettbraune Rohprodukt wurde aus 120 ml Wasser und einer Spatelspitze Kohle umkristallisiert und ergab 6 g (68,1 % d. Th.) violetten Kristallsand mit einem nicht deutlich erkennbaren Zersetzungspunkt von 220-230°. Die außerordentlich oxydationsempfindliche Substanz wurde noch 3 mal aus Wasser mit Zusatz von Kohle und schwefliger Säure umkristallisiert, sodaß schließlich rosa farbene, sandige Kristalle mit einem Zersetzungspunkt von 223-226° erhalten wurden. Nach mehrmonatigem Lagern war die Substanz braun.

(Analyse siehe Seite 44)

x) Die Literaturvorschrift [16] wurde etwas vereinfacht und eine Ausbeuteverbesserung erzielt.

4, 281 mg Substanz: 9, 12 mg CO_2 1, 39 mg H_2O

$C_8H_6O_4$ (166, 14) Ber.: C 57, 84 % H 3, 64 %
Gef.: C 58, 14 % H 3, 63 %

2) Acetylierung der Hydroxy-cumaranone-(2)

3. 3-Diacetyl-6-acetoxy-cumaranon-(2) (XVI)

0, 9 g (6 mMol) XIII wurden mit 35 ml Eisessig, 35 ml Essigsäureanhydrid und 9, 0 g (1, 12 Mol) Natriumacetat acetyliert und aufgearbeitet, wie bei 3. 3-Diacetyl-5-acetoxy-cumaranon-(2) (XVII). Es wurden 1, 05 (63, 4 % d. Th.) Rohprodukt mit einem Schmp. von 120-123° erhalten. Nach Umkristallisation aus 70 ml Cyclohexan waren es noch 0, 5 g (30, 2 % d. Th.) orangefarbene Flocken, die bei 128-129° schmolzen. Durch nochmalige Umkristallisation aus Cyclohexan unter Zusatz von Kohle wurde die Substanz weiß, ohne ihren Schmelzpunkt zu ändern.

4, 140 mg Substanz: 9, 22 mg CO_2 1, 63 mg H_2O

$C_{14}H_{12}O_6$ (276, 25) Ber.: C 60, 87 % H 4, 38 %
Gef.: C 60, 78 % H 4, 41 %

3. 3-Diacetyl-5-acetoxy-cumaranon-(2) (XVII)

1, 0 g (6, 7 mMol) XIV wurden mit 35 ml Eisessig, 35 ml Essigsäureanhydrid sowie 10, 0 g (120 mMol) Natriumacetat 2 Stdn. am Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen wurde das Reaktionsgemisch in 200 ml Wasser gegossen. Diese Mischung wurde über Nacht stehengelassen. Dann wurde der Niederschlag abgenutscht und auf einem Tonteller getrocknet. Es wurden 0, 8 g (43, 5 % d. Th.) schmutzigweißes Rohprodukt mit einem Schmp. von 154-155° erhalten. Nach

Umlösen aus 170 ml Cyclohexan waren es noch 0,52 g (28,3 % d. Th.) schmutzig-weiße Flocken mit einem Schmp. von 155-156°. Nochmaliges Umkristallisieren aus Cyclohexan veränderte den Schmelzpunkt nicht.

4,662 mg Substanz: 10,36 mg CO_2 1,96 mg H_2O

$C_{14}H_{12}O_6$ (276,25) Ber.: C 60,87 % H 4,38 %
Gef.: C 60,64 % H 4,70 %

5.6-Diacetoxy-cumaranon-(2) (XVIII)

0,8 g (5 mMol) XV wurden mit 30 ml Eisessig, 30 ml Essigsäureanhydrid und 8,0 g (100 mMol) Natriumacetat 2 Stdn. am Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen wurde das Reaktionsgemisch in 200 ml Wasser gegossen. Diese Mischung blieb über Nacht stehen. Es entstand ein rosa Niederschlag, der abgenutscht und auf Tonteller getrocknet wurde. Die 0,6 g (50 % d. Th.) Rohprodukt hatten einen Schmp. von 163-164°. Nach Umkristallisation aus Benzol-Cyclohexan (1 : 4) waren es noch 0,48 g (40 % d. Th.) sehr feine, schwach orangefarbene Nadeln, die bei 164-165° schmolzen. Nochmalige Umkristallisation aus Benzol - Cyclohexan änderte den Schmelzpunkt nicht.

4,760 mg Substanz: 10,04 mg CO_2 1,76 mg H_2O

$C_{12}H_{10}O_6$ (250,21) Ber.: C 57,60 % H 4,03 %
Gef.: C 57,56 % H 4,14 %

Mißlungene Acetylierung nach SPASSOW siehe Seite 47.

6-Acetoxy-cumaranon-(2) (XIX) [17]

Zu 3,0 g (20 mMol) XIII in 450 ml trockenem Benzol wurden 1,9 g (24 mMol) Acetylchlorid und 0,24 g (100 mMol) Magnesiumspäne gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde dann 20 Stdn. am Rückfluß erhitzt. Danach wurde filtriert, die erkaltene Lösung wurde mit 200 ml Äther versetzt, mit 100 ml n-Natronlauge und zweimal mit Wasser ausgeschüttelt. Die Lösungsmittel wurden im Vakuum verdampft und das Rohprodukt mit Aceton in eine Schale überführt, wo es auskristallisierte. Es wurden 2,25 g (58,6 % d. Th.) erhalten, die aus 150 ml Cyclohexan und 1 Spatelspitze Kohle umkristallisiert wurden. Die so gewonnenen 1,5 g (39 % d. Th.) weiße Nadeln hatten einen Schmp. von 124-125°. Eine nochmals aus Cyclohexan umkristallisierte Analysenprobe hatte den gleichen Schmelzpunkt. Nach mehreren Monaten waren die an der Glaswand gelegenen Kristalle hellrot.

4,145 mg Substanz: 9,56 mg CO_2 1,60 mg H_2O

$C_{10}H_8O_4$ (192,17) Ber.: C 62,50 % H 4,20 %
Gef.: C 62,94 % H 4,32 %

5-Acetoxy-cumaranon-(2) (XX) [17]

Eine Mischung aus 3,0 g (20 mMol) XIV in 450 ml trockenem Benzol, 1,9 g (24 mMol) Acetylchlorid und 0,24 g (100 mMol) Magnesiumspänen wurde 20 Stdn. am Rückfluß erhitzt. Die Lösung war nach dieser Reaktionszeit noch völlig klar und farblos. Es wurde von den Magnesiumspänen abfiltriert und das Benzol im Vakuum verdampft. Das zurückbleibende hellbraune Öl wurde mit Aceton in eine Schale gespült. Nach dem Abdampfen des Acetons wurden 3,6 g (93,8 % d. Th.) lange, fast farblose Nadeln mit einem Schmp. von 85-90° erhalten. Nach Umkristallisation aus 150 ml Cyclohexan waren es noch 1,82 g (47,4 % d. Th.) feiner, weißer Nadeln, welche bei 92-94° schmolzen.

Eine nochmals aus Cyclohexan kristallisierte Analysenprobe hatte den gleichen Schmelzpunkt.

4,370 mg Substanz: 10,08 mg CO_2 1,72 mg H_2O

$C_{10}H_8O_4$ (192,17) Ber.: C 62,50 % H 4,20 %
Gef.: C 62,95 % H 4,40 %

Erfolglose SPASSOW-Acetylierung [17] mit 5.6-Dihydroxy-cumaranon-(2)

3,32 g (20 mMol) XV wurden in 600 ml trockenem Benzol suspendiert; nach Zugabe von 3,8 g (48 mMol) Acetylchlorid und 0,48 g (200 mMol) Magnesiumspänen wurde das Reaktionsgemisch 20 Stdn. am Rückfluß erhitzt.

Dabei war angenommen worden, daß XV mit fortschreitender Reaktion in Lösung gehen würde. XV löste sich jedoch nicht, sondern wurde nach dieser Reaktionszeit quantitativ zurückgewonnen.

3) Methylierung der Hydroxy-cumaranone-(2)

6-Methoxy-cumaranon-(2) (XXI).

Methode A, Ringschluß durch Sublimation. [8]

5 g (27,5 mMol) 2-Hydroxy-4-methoxy-phenylessigsäure wurden in einem Schwertkolben im Wasserstrahlvakuum bei 130° Luftbadtemperatur destilliert. Das zunächst ölige, gelblich-rosa Destillat erstarrte wachsartig. Es wurden 4,05 g XXI (90 % d. Th.) mit einem Schmp. von 54-57° erhalten. Nach Umkristallisation aus 200 ml Cyclohexan und einer Spatelspitze Kohle waren es noch 3,3 g (81,5 % d. Th.) feine, schwach rosa Nadeln, die bei 59-61° schmolzen. Zur Analyse wurde

nochmals aus Cyclohexan umkristallisiert, wobei die Substanz ihren Schmelzpunkt nicht änderte.

4,204 mg Substanz: 10,19 mg CO_2 1,97 mg H_2O

$C_9H_8O_3$ (164,16) Ber.: C 65,85 % H 4,91 %
Gef.: C 66,15 % H 5,24 %

Methode B, Ringschluß mit Thionylchlorid

3,64 g (20 mMol) 2-Hydroxy-4-methoxy-phenylessigsäure wurden in einer Mischung aus 300 ml Toluol und 200 ml Benzol gelöst. Nach Zusatz von 2,38 g (20 mMol) Thionylchlorid und 0,24 g (100 mMol) Magnesiumspänen wurde das Reaktionsgemisch 20 Stdn. am Rückfluß erhitzt. Dabei färbte sich die anfangs farblose Lösung orangerot. Die abgekühlte Lösung wurde mit 100 ml Äther versetzt, mit 100 ml n-Natronlauge und mit 2 x 200 ml Wasser gewaschen. Nach Verdampfen der Lösungsmittel im Vakuum wurden 2,55 g (77,8 % d. Th.) rote, wachsartige Substanz erhalten, die aus 200 ml Cyclohexan unter Zusatz einer Spatelspitze Kohle umkristallisiert 1,8 g (54,8 % d. Th.) orangefarbene, feine Nadeln mit einem Schmp. von 59-61° ergaben. Die Verbindung schmolz im Gemisch mit der durch Destillation gewonnenen unverändert.

Methode C, Methylierung von 6-Hydroxy-cumaranon-(2)

2,4 g (17 mMol) XIII wurden in 100 ml wasserfreiem Aceton gelöst. Nach Zusatz von 7,0 g (50 mMol) Kaliumkarbonat und 2,4 g (19 mMol) Dimethylsulfat wurde die Mischung 2 Stdn. am Rückfluß bei einer Wasserbadtemperatur von 70-80° gerührt. Bei Zugabe von Kaliumkarbonat wurde die Lösung blau und durch Dimethylsulfatzusatz rot. Im Laufe der Reaktion hellte sich die Lösung auf. Das Kaliumkarbon-

wurde abfiltriert, das Aceton in einer Schale abgedampft und das zähflüssige, gelbrote Öl im Schliffkugelrohr im Luftbad von 220° destilliert. Nach 5 Tagen war das Öl von Kristallen durchsetzt, die durch Verstreichen auf einem Tonteller vom Öl befreit wurden. Es wurden 0,15 g (5,7 % d. Th.) mit einem Schmp. von 53-56° erhalten. Die Verbindung schmolz im Gemisch mit der durch Destillation gewonnenen unverändert.

Durch Methylierung mit überschüssiger, ätherischer Diazomethanlösung wurde das gleiche Produkt in etwa der gleichen Ausbeute wie bei Methode C erhalten.

5-Methoxy-cumaranon-(2) (XXII)

Beschreibung der Vorversuche:

Die Darstellung von XXII durch Methylierung von XIV mit Dimethylsulfat-Kaliumkarbonat in Aceton gelang erst nach mehreren Versuchen. Nach 8-stündiger Reaktionszeit konnte nur das umseitig aufgeführte XXIII mit F 168-170° neben Öl erhalten werden. Nach 2 1/2 stünd. Reaktionszeit wurden 2 kristalline Produkte neben Öl erhalten; wobei das zuerst kristallisierende von 120-150° und das danach erhaltene von 92-94° schmolz. Beide Produkte wurden zusammen in Wasser aufgekocht, wobei nur ein Teil in Lösung ging. Der gelbe, unlösliche Anteil (XXIII) schmolz von 154-164° ; die aus dem Filtrat kristallisierenden, weißen Flocken (XXII) von 97-99°.
Mit Methyljodid wurde nach 8-stünd. Reaktionszeit XXIII und Öl erhalten.
Umesterung von XX mit Methyljodid bei 8-stündiger Reaktionszeit lieferte XXIII und Öl.
Durch Methylierung mit stöch. Menge Diazomethan wurde Ausgangssubstanz, Öl und wenig XXII erhalten.
Die Reaktion der Methylengruppe mit dem Aceton wurde für eine Sekundärreaktion gehalten. Daher wurde bei dem nachfolgend beschriebenen Ansatz nur eine Reaktionszeit von 1 Stunde gewählt. Das dabei erhaltene XXII wurde analysiert. Die Analyse von XXIII wurde aus dem Produkt mit 8-stünd. Reaktionszeit erhalten.

5-Methoxy-cumaranon-(2) (XXII)

3,0 g (20 mMol) XIV wurden in 100 ml wasserfreiem Aceton gelöst. Es wurden 4,14 g (30 mMol) frisch geglühtes Kaliumkarbonat zugegeben und unter Rühren 2,52 g (20 mMol) Dimethylsulfat zugetropft. Nach einstündigem Rühren bei 80° Infrabadtemperatur wurde filtriert, das Aceton in einer Schale abgedampft, der hellrote Kristallbrei mit 4-5 ml Alkohol digeriert und abgenutscht. Die erhaltenen 1,50 g (45,7 % d. Th.) hellgelben, sandigen Kristalle schmolzen nur teilweise von 94-97°. Es wurde in 80 ml Wasser aufgekocht und vom Unlöslichen abgenutscht. Aus der erkalteten Lösung fielen 0,35 g (10,7 % d. Th.) weiße Flocken mit einem Schmp. von 96-98°. Nach zwei weiteren Umkristallisationen aus Wasser schmolz die Substanz vollständig bei 97-98°.

UV-Absorption in n-Butanol

λ_{max} = 290 mμ; $\varepsilon = 3,3 \cdot 10^3$
λ_{min} = 272 mμ; $\varepsilon = 1,9 \cdot 10^3$
λ_{max} = 233 mμ; $\varepsilon = 6,7 \cdot 10^3$

4,375 mg Substanz: 10,64 mg CO_2 1,98 mg H_2O

$C_9H_8O_3$ (164,16) Ber.: C 65,85 % H 4,91 %
Gef.: C 66,37 % H 5,06 %

5-Methoxy-3-(dimethyl-methylen)-cumaranon-(2) (XXIII)

In 150 ml wasserfreiem Aceton wurden 3,0 g (20 mMol) XIV gelöst; dazu wurden 7,0 g (50 mMol) Kaliumkarbonat gegeben und unter Rühren 5,0 g (40 mMol) Dimethylsulfat zugetropft. Dann wurde 8 Stdn. bei 80° Infrabadtemperatur weitergerührt. Nach Filtration und Abdampfen des Acetons kristallisierten gelbe Spieße. Sie wurden mit Aceton digeriert, abgenutscht und ergaben 0,5 g (12,3 % d. Th.) mit einem Schmp. von 166-169°. Das Produkt wurde aus 120 ml Cyclohexan umkristallisiert und 0,42 g (10,35 % d. Th.) schwach gelb schimmernde Nadeln erhalten, die bei 168-170° schmolzen.

UV-Absorption in n-Butanol

λ_{max} = 354 mμ; ε = $2,4 \cdot 10^3$
λ_{min} = 318 mμ; ε = $1,1 \cdot 10^3$
λ_{max} = 286 mμ; ε = $5,2 \cdot 10^3$
λ_{min} = 280 mμ; ε = $5,0 \cdot 10^3$
λ_{max} = 260 mμ; ε = $14,0 \cdot 10^3$
λ_{min} = 228 mμ; ε = $4,0 \cdot 10^3$
λ_{max} = 220 mμ; ε = $5,4 \cdot 10^3$

4,270 mg Substanz: 10,98 mg CO_2 2,34 mg H_2O

$C_{12}H_{12}O_3$ (204,23) Ber.: C 70,57 % H 5,92 %
Gef.: C 70,17 % H 6,13 %

5.6-Dimethoxy-cumaranon-(2) (XXIV)

3,32 g (20 mMol) XV in 150 ml wasserfreiem Aceton wurden in einen Dreihalskolben mit Rührer, Rückflußkühler und Tropftrichter gegeben. Dann wurde die Luft durch Stickstoff verdrängt, unter Rühren 14 g (100 mMol) frisch geglühtes Kaliumkarbonat zugegeben und 7,5 g (60 mMol) Dimethylsulfat zugetropft. Nach 6 Stdn. Rühren bei 80° Infrabadtemperatur wurde das Kaliumkarbonat abfiltriert und das Aceton im Vakuum verdampft. Es blieb ein teilweise kristalliner Rückstand, der mit Aceton digeriert und abgenutscht wurde. Das orangegelbe Rohprodukt wog 1,1 g (28,4 % d. Th.) und schmolz von 148-210°. Es wurde in 50 ml Chloroform gelöst, mit je 15 ml n-Natronlauge und zweimal mit Wasser gewaschen. Nach dem Abdampfen des Chloroforms waren es noch 0,9 g (23,2 % d. Th.) mit einem Schmp. von 144-150°. Nach 3 Umkristallisationen aus Aceton, Cyclohexan mit Kohlezusatz und Cyclohexan allein, wurden weiße Nadeln mit einem Schmp. von 151-153° erhalten.

4,285 mg Substanz: 9,69 mg CO_2 2,05 mg H_2O

$C_{10}H_{10}O_4$ (194,19) Ber.: C 61,85 % H 5,19 %
Gef.: C 61,71 % H 5,35 %

4) Benzylierung der Hydroxy-cumaranone-(2).

3.3-Dibenzyl-5.6-dibenzyloxy-cumaranon-(2) (XXV)

3,3 g (20 mMol) 5.6-Dihydroxy-cumaranon-(2) wurden in 150 ml wasserfreiem Aceton gelöst. Es wurden 14 g (100 mMol) Kaliumkarbonat zugegeben und unter Rühren 6,8 g (40 mMol) Benzylbromid zugetropft. Nach 6 Stdn. Rühren bei 70° Infrabadtemperatur wurde filtriert, das Aceton in einer Schale abgedampft und die 8 g schwarzbraune Schmiere in 200 ml Cyclohexan gelöst. Diese Lösung wurde mit Kohle versetzt, aufgekocht und filtriert. Aus dem Filtrat schied sich Öl x) ab, von dem abdekantiert wurde. Es kristallisierten 0,3 g (2,87 % d. Th.) goldgelbe Spieße mit einem Schmp. von 144-150°. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Cyclohexan mit Zusatz von Kohle und aus Cyclohexan allein, wurden 0,18 g (1,72 % d. Th.) weiße, sehr feine Nadeln mit einem Schmp. von 154-157° erhalten.

4,190 mg Substanz: 12,64 mg CO_2 2,13 mg H_2O.

$C_{36}H_{30}O_4$ (526,64) Ber.: C 82,11 % H 5,69 %
Gef.: C 82,33 % H 5,74 %

x) Aufarbeitung des Öls wäre zu empfehlen.

5) Bromierung, Chlorierung, Darstellung eines Anils.

3-Brom-6-methoxy-cumaranon-(2) (XXVI) [8].

1,64 g (10 mMol) 6-Methoxy-cumaranon-(2) wurden in 10 ml Chloroform gelöst. Dazu wurden 1,6 g (20 mMol) Brom gegeben. Sofort setzte starke Bromwasserstoffentwicklung ein, wobei allmähliche Aufhellung und Kristallabscheidung eintrat. Nach 8 Minuten, als die Lösung nur mehr schwach rosa gefärbt war, wurde in Eiswasser gegossen. Eine halbe Stunde später wurden hellrote Kristalle abge-

nutscht. Die Chloroformphase des Filtrates wurde abgetrennt und das Chloroform abgedampft. Es blieb ein roter, kristalliner Rückstand, der mit Chloroform digeriert und abgenutscht, rosafarbenes Rohprodukt lieferte. Die vereinigten Rohprodukte wogen 1, 24 g (51 % d. Th.) und schmolzen bei 159-162°. Nach dem Umkristallisieren aus 80 ml Cyclohexan waren es noch 0, 75 g (30, 9 % d. Th.) rosafarbene Spieße mit einem Schmp. von 163-165°.

4, 248 mg Substanz: 6, 79 mg CO_2 1, 09 mg H_2O.

$C_9H_7BrO_3$ (243, 07) Ber.: C 44, 47 % H 2, 92 %
Gef.: C 43, 62 % H 2, 87 %

3-Chlor-6-methoxy-cumaranon-(2)

Zu 3, 28 g (20 mMol) XXI in 10 ml trockenem Chloroform wurden 5, 4 g (40 mMol) Sulfurylchlorid in 10 ml trockenem Chloroform zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde dann 1 1/2 Stdn. am Rückfluß erhitzt. Dabei entwich SO_2 und die Lösung färbte sich rot. Die erkaltete Lösung wurde 2 mal mit 20 ml Wasser gewaschen. Nach dem Absaugen des Chloroforms blieben 3, 6 g (91 % d. Th.) rötliche Kristalle zurück. Sie wurden aus 150 ml Chloroform umkristallisiert und man erhielt 0, 95 g (24 % d. Th.) rötliche Kristalle mit einem Schmp. von 123-128°. Nach 2 1/2 jährigem Lagern sollte dieses Produkt zur Analyse gegeben werden. Daher wurde das offenbar durch das Lagern teilweise zersetzte Produkt nochmals aus 20 ml Cyclohexan umkristallisiert. Es wurden 100 mg (2, 5 % d. Th.) feine, schwach rötliche Nadeln erhalten, welche von 127-130° schmolzen.

2, 323 mg Substanz: 4, 572 mg CO_2 0, 850 mg H_2O.

$C_9H_7O_3Cl$ (198, 6) Ber.: C 54, 43 % H 3, 55 %
Gef.: C 53, 71 % H 4, 10 %

5-Methyl-cumarandion-(4-dimethylamino-anil)-(3) [29]

7,4 g (50 mMol) 5-Methyl-cumaranon-(2) und 7,5 g (50 mMol) p-Nitroso-dimethylanilin wurden in 80 ml Äthanol gelöst. Die Mischung wurde 2 Stdn. am Rückfluß gekocht. Während dieser Zeit färbte sich die Lösung dunkelrot und es schieden sich allmählich dunkelrotbraune Kristalle ab. Durch Abnutschen wurden 6,1 g (43,2 % d. Th.) mit einem wegen der dunklen Farbe nicht deutlich erkennbaren Zersetzungspunkt von 205-208° erhalten. Nach Umkristallisation aus 80 ml Benzol waren es noch 6,0 g (42,5 % d. Th.) schwarzbraune, an der Sonne grün schimmernde, feine Blättchen, mit unverändertem Schmelzverhalten. Auch durch eine 3. Umkristallisation aus Benzol änderte sich der Schmelzpunkt nicht.

Durch Eindampfen der nach dem Abnutschen der 6,1 g Rohprodukt gewonnenen Mutterlauge wurden 0,7 g olivgrünes Nebenprodukt erhalten, welches von 205-215° schmolz. Das Nebenprodukt wurde nicht weiter untersucht.

Schlechtere Ausbeuten an 5-Methyl-cumarandion-(4-dimethylamino-anil)-(3) wurden bei einem analogen Ansatz mit Zusatz von Piperidin erhalten.

4,27 mg Substanz: 10,89 mg CO_2 2,13 mg H_2O.

$C_{17}H_{16}N_2O_2$ (280,33) Ber.: C 72,84 % H 5,75 %
Gef.: C 69,60 % H 5,58 %

2-Hydroxy-5-methyl-α-oxo-phenylessigsäure (IVb) aus 5-Methyl-cumarandion-(4-dimethylamino-anil)-(3)

3 g (10,7 mMol) 5-Methyl-cumarandion-(4-dimethylamino-anil)-(3) wurden in einer Reibschale mit 10 ml konz. Salzsäure verrieben. Es entstand eine gelbgrüne Schmiere. Sie wurde mit 20 ml Wasser verdünnt und in einem Becherglas aufgekocht. Dabei wurde aus dem dicken Brei eine dunkelrote Lösung. Diese wurde mit 200 ml Wasser verdünnt und 3 mal mit 100 ml Äther extrahiert. Nach dem Trocknen der Ätherlösung mit Natriumsulfat wurde der Äther abgesaugt. Als Rückstand blieb ein dunkelbraunes Öl, welches nach 4 Tagen kristallisierte. Das Rohprodukt wurde mit mehreren 20 ml Portionen Petroläther ausgekocht, aus welchem dann 300 mg (15,5 % d. Th.) zitronengelbe, sehr feine Nädelchen mit einem Schmp. von 92-94° erhalten wurden. Die Substanz schmolz im Gemisch mit der aus dem Ketothiomorpholid IIb erhaltenen Ketosäure IVb unverändert. Außerdem konnte aus ihr das 2.4-Dinitrophenylhydrazon von IVb hergestellt werden.

Eine Wiederholung dieses Ansatzes wäre wünschenswert. Dabei sollte das ölige Rohprodukt in Lauge gelöst werden, um eventuell vorliegendes Lakton zu spalten. Die Lösung wäre mit 50 %iger Schwefelsäure anzusäuern und auszuäthern.

III. Verbindungen vom Typ des Bis-[cumaron-(3)]-indigo.

Bis-[6-methoxy-cumaron-(3)]-indigo (VIa)[7]

1. Variante: 7, 84 g (40 mMol) IVa wurden mit 7, 28 g (40 mMol) Va in einem 1-Liter Becherglas vermengt und auf der Heizplatte ca. 5-8 Min. erhitzt. Dabei schmolzen beide Säuren und reagierten, indem sich die Schmelze zuerst dunkelrot färbte und dann erstarrte. Als sich das Reaktionsprodukt unter Gasentwicklung wie eine Decke vom Boden abhob, wurde es abgekühlt, in Aceton aufgenommen und abgenutscht. Es wurden 5, 3 g (40, 7 % d. Th.) dunkelweinrote Blättchen erhalten, welche von 325-327° schmolzen. Nach Umkristallisation aus 75 ml Dimethylsulfoxyd waren es noch 4, 8 g (37 % d. Th.) dunkelweinroter, schimmernder Blättchen mit einem Schmp. von 323-325°.

4, 243 mg Substanz: 10, 29 mg CO_2 1, 47 mg H_2O.

$C_{18}H_{22}O_6$ (324, 3) Ber.: C 66, 67 % H 3, 73 %
Gef.: C 66, 18 % H 3, 88 %

Bis-[5-methyl-cumaron-(3)]-indigo (VIb)[7]

1. Variante: 1, 8 g (10 mMol) IVb wurden mit 1, 7 g (10 mMol) Vb erhitzt. Das Reaktionsprodukt wurde aufgearbeitet wie bei VIa. Es wurden 1, 45 g (48, 4 % d. Th.) leuchtend hellrote Blättchen erhalten, welche bei 268-270° schmolzen. Nach Umkristallisation aus 15 ml Dimethylsulfoxyd waren es noch 1, 18 g (39, 6 % d. Th.) feine, glänzend zinnoberrote Nadeln mit einem Schmp. von 272-277°.

Diese Substanz schmolz im Gemisch mit der von H. DISTLER erhaltenen und von H. VOHL beschriebenen unverändert. Auf der Dünn-

schichtplatte, welche in Benzol entwickelt worden war, zeigten beide Produkte einen bei UV-Licht dunklen Fleck mit einem R_F 0,85.

2. Variante:[8] Zu 4,44 g 5-Methyl-cumaranon-(2) [8] in 45 ml trockenem Chloroform wurden 4,8 g Brom (6 Äquivalente) gegeben. Dieses Reaktionsgemisch wurde 1/2 Stde. auf 50-60° erwärmt. Dabei entwickelte sich Bromwasserstoff und die Lösung hellte sich auf. Nach Abdampfen des Chloroforms wurde ein hellrotes Öl erhalten, welches in 30 ml trockenem Benzol gelöst wurde. Unter Rühren wurden der Lösung 4,14 g (6 Äquiv.) Kaliumkarbonat zugegeben. Dann wurde das Gemisch 20 Min. bei 80° weitergerührt. Nach Filtration durch ein Faltenfilter mit Celite-(535)-Auflage wurde das Benzol im Vakuum abgesaugt. Der rote Rückstand wurde mit Alkohol digeriert und abgenutscht. Da die 900 mg (20,4 % d. Th.) Rohprodukt nicht durchschmolzen, wurden sie aus 25 ml Eisessig umgelöst. Es wurden 350 mg (7,9 % d. Th.) rote Kristalle gewonnen, welche bei 248-255° schmolzen. Sie wurden aus 8 ml Dimethylsulfoxyd umkristallisiert. Die hieraus erhaltenen 150 mg schmolzen bei 257-264°.

Dieses Produkt wurde dünnschichtchromatographisch mit dem nach der 1. Variante erhaltenen verglichen. Als Fließmittel diente Benzol. Beide Substanzen zeigten bei R_F 0,75 einen rötlichen, bei UV-Licht dunklen Fleck. Die nach der 2. Variante hergestellte Verbindung wies bei R_F 0,52 noch einen bei UV-Licht gelb fluoreszierenden Fleck auf, der einem zu VIIb umgelagerten Anteil zuzuschreiben ist.

Bis-[cumaron-(3)]-indigo (VIc) [8]

1. Variante: 1,66 g (10 mMol) IVc wurden mit 1,52 g Vc erhitzt. Das Reaktionsprodukt wurde wie bei VIa aufgearbeitet. Es wurden 1,1 g (41,7 % d. Th.) rotbraune Blättchen mit einem Schmp. von 273-275° gewonnen. Nach Umkristallisation von 0,95 g aus 10 ml Dimethylsulfoxyd wurden 800 mg braune Kristalle erhalten, welche bei 281-285° schmolzen.

2. Variante: [8] Zu einer Lösung von 3-Brom-cumaranon-(2) (10 mMol) in 100 ml Benzol wurden 0,54 g (10 mMol) Natriummethylat, in 10 ml Benzol suspendiert, gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 20 Stdn. am Rückfluß gekocht. Nach dem Filtrieren wurde das Benzol im Vakuum abgesaugt. Der Rückstand wurde mit Alkohol digeriert und abgenutscht. Es wurden 170 mg (12,9 % d. Th.) rostrotes Produkt mit einem Schmp. von 282-288° erhalten.

Die nach den Varianten 1 und 2 hergestellten Produkte wurden dünnschichtchromatographisch verglichen. Als Fließmittel diente Benzol. Beide Produkte zeigten bei R_F 0,75 einen gelben Fleck, welcher im UV-Licht dunkel war. Außerdem war bei beiden bei R_F 0,45 ein im UV-Licht gelb fluoreszierender Fleck vorhanden, welcher bei der nach der 1. Variante hergestellten Verbindung nur als schwacher Schimmer zu sehen war.

3. Variante [9] : 1,34 g Cumaranon-(2) [8] (10 mMol) und 1,1 g Selendioxid (10 mMol) wurden in 30 ml Äthanol gelöst. Die Lösung wurde 40 Min. am Rückfluß gekocht. Während dieser Zeit fiel dunkelrotes Selen aus, welches abgenutscht wurde. Das Filtrat blieb stehen. Am nächsten Tag waren aus dem Filtrat 150 mg (11 % d. Th.) rotbrauner VIc ausgefallen. Er schmolz von 240-250°.

Bei einem dünnschichtchromatographischen Vergleich, unter Verwendung von Benzol als Fließmittel, zeigten sowohl der nach der 1. Variante, wie der nach der 3. Variante hergestellte VIc bei R_F 0,83 einen gelben Fleck. Das SeO_2-Oxydationsprodukt hatte ausserdem noch einen kleinen, braungelben Fleck am Startpunkt.

Von den oben beschriebenen 150 mg Rohprodukt wurde eine Spatelspitze in 2n Natronlauge gelöst. Nach dem Ansäuern mit konz. Salzsäure fielen gelbliche Flocken aus, deren Schmp. bei 303-308° lag. Dieser Schmelzpunkt entspricht dem der Verb. VIIc. Der nach der 3. Variante hergestellte VIc ließ sich also genauso wie die nach der 1. und 2. Variante hergestellten VI c-Verbindungen in VIIc umlagern.

IV) Cumarino-3'.4': 4.3-cumarine.

7.7'-Dimethoxy-cumarino-3'.4': 4.3-cumarin (VIIa) [8]

1 g (3,1 mMol) VIa wurde in 50 ml 2n-Natronlauge durch 20 Min. Kochen gelöst. Dabei ging die Substanz mit dunkelrotbrauner Farbe in Lösung. Die Lösung wurde filtriert und mit konz. Salzsäure auf p_H 1 angesäuert, wobei ein feinkristalliner, zitronengelber Niederschlag entstand, welcher abgenutscht, mit Wasser gewaschen und getrocknet 850 mg (85 % d. Th.) wog und bei 328-332° schmolz. Durch Umkristallisation von 10 g VIIa aus 150 ml Dimethylsulfoxyd wurden 9 g mit einem Schmp. von 333-334° erhalten.

Die Substanz besitzt in Dimethylformamid eine bereits bei Tageslicht erkennbare gelbgrüne Fluoreszenz.

UV-Absorption in Dimethylformamid:

λ_{max} = 417 mμ ; ε = 20,9 · 10^3
λ_{min} = 323 mμ ; ε = 1,6 · 10^3
λ_{max} = 271 mμ ; ε = 18,5 · 10^3

Fluoreszenz in Dimethylformamid [19]

$\varepsilon_A \cdot 10^{-3}$	d (mm)	$\tilde{\nu}$ $10^3 \cdot cm^{-1}$	$\hat{m}\mu$	I_{rel}	F_{rel}
18	0,55	19,5	513	65,2	70,6

Als Standard diente 4-Nitro-4'-dimethylamino-stilben.

4,203 mg Substanz: 10,28 mg CO_2 1,35 mg H_2O.

$C_{18}H_{12}O_6$ (324,3) Ber.: C 66,67 % H 3,73 %
Gef.: C 66,75 % H 3,59 %

6.6'-Dimethyl-cumarino-3'.4': 4.3-cumarin (VIIb) [8]

Bereits einmal umkristallisierte 1,18 g (4,05 mMol) VIb sollten für eine Analyse nochmals aus 15 ml Dimethylsulfoxyd umkristallisiert werden. Da sich die Substanz bei einigem Kochen nicht löste, wurden nochmals 10 ml Dimethylsulfoxyd zugegeben und weiter erhitzt. Dabei ging die Substanz mit gelber Farbe in Lösung und beim Erkalten entstand ein gelber Niederschlag. Es war eine Umlagerung in 6.6'-Dimethyl-cumarino-3'.4': 4.3-cumarin eingetreten. Die nach Abnutschen und Nachwaschen mit Alkohol erhaltenen 600 mg (50,8 % d. Th.) schmolzen von 342-344°.

Die Umlagerung von VIb in VIIb gelang auch in Natronlauge analog der Umlagerung von VIa in VIIa.

Die Fluoreszenz der Verbindung war sehr gering. Zu ihrer Messung war die 300 fache Verstärkung des Photomultipliers nötig. Damit war keine Vergleichsmöglichkeit zu anderen Verbindungen gegeben. Eine Auswertung der Messung unterblieb daher.

4,315 mg Substanz: 11,70 mg CO_2 1,53 mg H_2O.

$C_{18}H_{12}O_4$ (292,3) Ber.: C 73,97 % H 4,14 %
Gef.: C 74,00 % H 3,97 %

Cumarino-3'.4': 4.3-cumarin (VIIc) [8]

500 mg (1,1 mMol) VIc sollten aus 8 ml Dimethylsulfoxyd umkristallisiert werden. Die Substanz ging erst nach längerem Kochen vollständig in Lösung, wobei allmählich eine Aufhellung des Lösungsmittels eintrat. Nach ca. 20-25 Min. war die Lösung grüngelb. Beim Erkalten kristallisierte eine gelbe Verbindung aus. Sie wurde abgenutscht und mit Alkohol nachgewaschen. Sie schmolz von 306-309° und bildete dabei eine orangegelbe Schmelze, während das in der Literatur [8] beschriebene Produkt bei 304-307° schmolz und eine schwarze Schmelze ergab. Die hier beschriebene Verbindung dürfte somit reiner gewesen sein.

Die Umlagerung von VIc in VIIc gelang auch in Natronlauge analog der Umlagerung von VIa in VIIa.

Die Fluoreszenz der Verbindung war sehr gering. Zu ihrer Messung war die 300 fache Verstärkung des Photomultipliers nötig. Damit war keine Vergleichsmöglichkeit zu anderen Verbindungen gegeben. Eine Auswertung der Messung unterblieb daher.

2) Folgereaktionen der Cumarino-3'. 4': 4. 3-cumarine.

a) 7. 7'-Dihydroxy-cumarino-3'. 4': 4. 3-cumarin (VIIIa)

Methode A : Ätherspaltung mit Jodwasserstoffsäure.

1, 62 g (5 mMol) VIIa wurden in 30 g Phenol gelöst. Nach Zusatz von 20 ml wäßriger Jodwasserstoffsäure (d 1, 7) wurde die Mischung 8 Stdn. bei 180° Infrabadtemperatur am Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde noch warm in 2 Liter Wasser gegossen. Dabei entstand ein gelber Niederschlag. Die überstehende Lösung war rot. Sie wurde abdekantiert. Das Reaktionsprodukt wurde abgenutscht, mit Alkohol gewaschen und 6 Stdn. bei 120° im Trockenschrank getrocknet. Es wurden 1, 40 g (94, 5 % d. Th.) mit einem Schmp. von etwa 400-420° erhalten. Die Substanz ergab unter Verwendung von Methanol als Fließmittel auf der Dünnschichtplatte einen bei UV-Licht hellgelb fluoreszierenden Fleck mit einem R_F 0, 72.

Beim Umkristallisieren einer auf die gleiche Weise hergestellten Probe aus Dimethylsulfoxyd wurde eine Gewichtszunahme von 1, 45 g auf 1, 9 g festgestellt. Der Nachweis auf Schwefel war positiv, was bewies, daß Dimethylsulfoxyd addiert worden war.

4, 249 mg Substanz: 10, 09 mg CO_2 1, 12 mg H_2O

$C_{16}H_8O_6$ (296, 3) Ber.: C 64, 87 % H 2, 72 %

Gef.: C 64, 80 % H 2, 95 %

7. 7'-Dihydroxy-cumarino-3'. 4': 4. 3-cumarin (VIIIa) [30]

Methode B: Ätherspaltung mit Pyridinhydrochlorid.

1, 62 g (5 mMol) VIIa wurden mit 16, 2 g (140 mMol) Pyridinhydrochlorid 3 Stdn. bei 200° Infrabadtemperatur am Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch schäumte anfangs sehr stark und wurde dann zu einer homogenen, dunkelbraunen Lösung, welche beim Abkühlen zu einer wachsartigen, braunen Masse erstarrte. Sie wurde in 200 ml Wasser aufgenommen, abgenutscht und mit Wasser gewaschen. Die so gewonnenen 1, 02 g (69 % d. Th.) rotbraunen Rohproduktes zersetzten sich bei 360°. Nach 3 maligem Umkristallisieren aus Dimethylformamid, Dimethylsulfoxyd, Dimethylsulfoxyd waren es noch 450 mg (30, 4 % d. Th.) maisgelbe Substanz, die sich bei etwa 400-420° zersetzte.

7. 7'-Diacetoxy-cumarino-3'. 4': 4. 3-cumarin (IXa)

1, 5 g (5 mMol) VIIIa wurden mit 100 ml Essigsäureanhydrid 5 Stdn. am Rückfluß gekocht. Dabei begannen nach 4 Stdn. hellgelbe, schimmernde Blättchen auszufallen, welche durch Dekantieren von der überstehenden Lösung getrennt, mit Wasser versetzt und abgenutscht wurden. Sie wogen 1, 57 g (82, 6 % d. Th.) und hatten einen Schmp. von 328-334°. Aus der überstehenden Lösung wurden durch Versetzen mit Wasser noch 0, 3 g (15, 8 % d. Th.) Reaktionsprodukt isoliert, welches bei 320-325° schmolz. Das acetylierte Produkt IXa wurde dünnschichtchromatographisch mit der Ausgangssubstanz VIIIa verglichen. Als Fließmittel wurde Anisol verwendet. Die Ausgangssubstanz VIIIa besaß einen bei UV-Licht intensiv gelbgrün fluoreszierenden Fleck mit R_F 0, 05. Die acetylierte Verbindung wies zwei bei UV-Licht gelbgrün fluoreszierende Flecken mit R_F 0, 5 und R_F 0, 6 auf. Zur Reinigung wurde das Rohprodukt mit Tetrahydrofuran und Nitrobenzol digeriert. Die dann noch vorhandenen 1, 3 g

(68,5 % d. Th.) hellgelben, schimmernden Blättchen, welche bei 330-334° schmolzen, zeigten dünnschichtchromatographisch unter den gleichen Bedingungen wie vorher nur noch 1 Fleck mit R_F 0,6.

4,166 mg Substanz: 9,64 mg CO_2 1,17 mg H_2O

$C_{20}H_{12}O_8$ (380,32) Ber.: C 63,16 % H 3,18 %
Gef.: C 63,15 % H 3,14 %

b) Hydrierung mit Natriumamalgam.[20]

2,3-Bis-[2-hydroxy-4-methoxy-phenyl]-bernsteinsäure (Xa)

1,0 g (3,1 mMol) VIa[x] wurden in 60 ml 2n-Natronlauge durch Kochen gelöst; die Lösung wurde filtriert, noch 60° warm mit 75 g frisch bereitetem, 3 prozent. Natriumamalgam versetzt und 1/2 Stde. auf dieser Temperatur gehalten. Dabei entfärbte sich die anfangs rotorange Lösung. Es wurde filtriert, abgekühlt, mit konz. Salzsäure unter wiederholtem Kühlen auf p_H 1 angesäuert und unter dem Wasserhahn umgeschwenkt, damit die Säure vollkommen ausfallen konnte. Die weißen Säureflocken färbten sich nach kurzer Zeit zitronengelb. Sie wurden abgenutscht, mit Wasser gewaschen und in 100 ml Aceton aufgenommen. Nach Zusatz einer Spatelspitze Aktivkohle wurde filtriert. Das Filtrat war farblos und klar. Es wurde im Vakuum zur Trockene abgesaugt, wobei der Kolben im Wasserbad von 20° gehalten wurde. Durch Herauskratzen mit dem Spatel wurden 250 mg (21,3 % d. Th.) elfenbeinfarbene Säure mit einem Zersetzungspunkt von 188-190° erhalten.

Diese Säure löste sich sehr leicht in Wasser. Außerdem löste sich eine feuchte, frisch gefällte Säure leicht, eine getrocknete Säure dagegen wesentlich schwerer in Aceton. Die Aminoantipyrin-Reaktion auf phenolische Hydroxylgruppen war positiv. Beim Ver-

setzen einer methanolischen Lösung der Säure mit 1 %iger methanolischer $FeCl_3$-Lösung trat keine Färbung auf. Nach Zusatz von Wasser schlug die gelbe $FeCl_3$-Färbung nach blaugrün um. Ein Dünnschichtchromatogramm mit dem Fließmittel, Aceton - Wasser (1+1), und mit den Sprühmitteln, Aminoantipyrin und Kaliumhexacyanoferrat-(III), gab einen einheitlich rötlichen Fleck mit R_F 0,9, während das zum Vergleich aufgetragene VIIa einen im Tageslicht farblosen und im UV-Licht orangegelb fluoreszierenden Fleck mit R_F 0,1 gab.

4,150 mg Substanz: 8,57 mg CO_2 1,97 mg H_2O.
99,4 mg Substanz: 0,65 ml Jodlösung = 4,71 mg H_2O.

$C_{18}H_{18}O_8 + H_2O$ (380,36)

Ber.: C 56,84 % H 5,30 % H_2O 4,74 %
Gef.: C 56,36 % H 5,31 % H_2O 4,74 % (Karl FISCHER)

x) Es war gleichgültig, ob VIa oder VIIa zur Reaktion gelangte, da in alkalischer Lösung der Lactonring aufging.

2.3-Bis-[2.4-dimethoxy-phenyl]-bernsteinsäure (XIa)

1,0 g (3,1 mMol) (VIa) wurden durch Kochen in 50 ml 2n-Natronlauge gelöst. Die Lösung wurde filtriert, mit 75 g 3 prozent. Natriumamalgam, wie vorstehend bei 2.3-Bis-[2-hydroxy-4-methoxy-phenyl]-bernsteinsäure beschrieben, hydriert. Die noch feuchte Säure wurde in 10 ml 2n-Natronlauge gelöst, im Wasserbad auf 60-80° erwärmt und in Abständen von 15 Min. mit 3 x 0,4 ml Dimethylsulfat (6,1 mMol) versetzt. Es wurde von Zeit zu Zeit umgeschwenkt und insgesamt 1 1/2 Stdn. bei 60-80° gehalten. Da sich während der Reaktion mit Dimethylsulfat die Lösung rotbraun verfärbt hatte, wurde nochmals mit 30 g Natriumamalgam 10 Min. bei 60° hydriert.

Das mit Wasser gewaschene und an der Luft getrocknete Hydrierungsprodukt wog 150 mg (12 % d. Th. bezogen auf Bis-{6-Methoxy-cumaron-(3)}-indigo) und schmolz unter Zersetzung um 209-219°. Zur Reinigung wurde das Hydrierungsprodukt mit 5 ml Aceton + 2 ml Wasser ausgekocht; den ungelösten Anteil nutschte man ab und löste ihn in 50 ml Aceton. Diese Acetonlösung wurde bei 20-30° im Vakuum bis auf einige Milliliter eingeengt und die ausgefallene Säure (XIa) abgenutscht; die gereinigten 100 mg (8, 3 % d. Th.) zersetzten sich bei 226-228°.

4, 234 mg Substanz: 9, 42 mg CO_2 2, 11 mg H_2O.

$C_{20}H_{22}O_8$ (390, 4) Ber.: C 61, 53 % H 5, 68 %
Gef.: C 60, 72 % H 5, 58 %

2. 3-Bis-{2. 4-dimethoxy-phenyl}-bernsteinsäure-methylester (XIIa)

1, 45 g (4 mMol) XIa wurden in 80 ml Methanol gelöst und mit 40 ml Diazomethanlösung (26 mMol) versetzt. Die Lösung blieb über Nacht stehen. Es waren wenige gelbe Flocken ausgefallen, von welchen abfiltriert wurde. Nach Absaugen der Lösungsmittel im Vakuum bei 20-30° wurden 0, 9 g orangegelbe Substanz erhalten, die sich bei 168-171° zersetzte. Da sich das Reaktionsprodukt beim Schmelzen zersetzte, wurde angenommen, daß unvollständig methyliert worden war. Es wurde daher nachmethyliert. Dazu wurde das Rohprodukt nochmals in Methanol gelöst und mit der gleichen Menge Diazomethanlösung über Nacht stehengelassen. Dabei fielen 80 mg hellgelbe Kristalle aus, die bei 174-178° ohne Zersetzung schmolzen. Sie wurden abgenutscht; das Filtrat wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand mit wenig Methanol digeriert und abgenutscht. Dadurch erhöhte sich die Rohproduktausbeute auf 210 mg (12 % d. Th.). Nach Umkri-

stallisation aus 10 ml Methanol + 20 ml Äther wurden 160 mg (9,5 % d. Th.) mit einem Schmp. von 178-181° erhalten. Durch eine weitere Umkristallisation aus Methanol-Äther erhöhte sich der Schmelzpunkt der hellgelben, feinen Blättchen auf 181-182°.

3,016 mg Substanz: 6,967 mg CO_2 1,696 mg H_2O.

$C_{22}H_{26}O_8$ (418,45) Ber.: C 63,15 % H 6,26 %
Gef.: C 63,04 % H 6,29 %

2.3-Bis-[2-methoxy-phenyl]-bernsteinsäure-methylester (XIIc)

2,64 g (10 mMol) VIIc wurden in 50 ml 2n-Natronlauge gelöst und nach Zusatz von 100 g 3 prozent. Natriumamalgam 3/4 Stdn. bei 60° reduziert. Nach dem Filtrieren und Abkühlen wurde mit konz. Salzsäure angesäuert und die erst weißen, dann gelblichen Säureflocken abgenutscht und auf einer Tonplatte getrocknet. Es wurden 1,9 g (63 % d. Th.) rohe 2.3-Bis-[2-methoxy-phenyl]-bernsteinsäure mit einem Zersetzungspunkt von 184-185° erhalten.

Die erhaltenen 1,9 g Säurerohprodukt wurden in 100 ml Methanol gelöst. Die filtrierte Lösung wurde mit 60 ml Diazomethanlösung (39 mMol) versetzt; die Mischung blieb 2 Tage bei Zimmertemp. stehen. Gleich beim Zusetzen der Diazomethanlösung setzte starke Gasentwicklung und Kristallabscheidung ein. Es wurden 800 mg erhalten, die sich bei 200-205° zersetzten. Durch Absaugen der Lösungsmittel im Vakuum wurde noch etwas gelbliche Substanz erhalten, welche sich bei 140-148° zersetzte.

Wegen des Zersetzens beim Schmelzen der Substanz wurde nachmethyliert. Dazu löste man das gesamte Rohprodukt in 15 ml 2n-Natronlauge und gab unter Erwärmen auf 80° im Wasserbad 4 x 0,5 ml (10 mMol) Dimethylsulfat in Abständen von 15 Min. zu. Nach der

2-stündigen Methylierung wurde abgekühlt, angesäuert und abgenutscht. Das Rohprodukt wog 0, 95 g und zersetzte sich von 150-195°. Es wurde in 150 ml Methanol gelöst. Die Lösung versetzte man mit 30 ml Diazomethanlösung (20 mMol) und ließ 3 Tage bei Zimmertemperatur stehen. Nach Absaugen der Lösungsmittel wurden 500 mg (14 % d. Th.) schwach gelborange Substanz mit einem Schmp. von 168-173° erhalten. Sie wurde aus 20 ml Methanol + 10 ml Äther umkristallisiert und man erhielt 320 mg (9 % d. Th.), die bei 174-177° schmolzen. Nach einer weiteren Umkristallisation aus den gleichen Lösungsmitteln schmolz der Ester bei 178-180°.

2, 897 mg Substanz: 7, 197 mg CO_2 1, 654 mg H_2O.

$C_{20}H_{22}O_6$ (358, 4)	Ber.:	C 67, 03 %	H 6, 18 %
	Gef.:	C 67, 79 %	H 6, 39 %

C) Erfolglose Hydrierungsversuche mit Cumarino-3'. 4': 4. 3-cumarinen

1) VIIa in Dimethylformamid mit $Pd(OH)_2$ / $BaSO_4$ 10 Stdn. bei Raumtemp. hydriert. Ergebnis: Ausgangsprodukt.

2) VIIc in Dimethylformamid mit $Pd(OH)_2$ / $BaSO_4$ 5 Stdn. bei Raumtemp. hydriert. Ergebnis: Ausgangsprodukt.

3) VIIa in Dimethylformamid mit $Pd(OH)_2$ / $BaSO_4$ 2 Stdn. bei 50° und 200 Atm. hydriert. Ergebnis: geringer, schmieriger Rückstand, zu wenig zum Aufarbeiten.

4) VIIc in Aceton mit $Pd(OH)_2$ / $BaSO_4$ 3 Stdn. bei Raumtemp. hydriert. Ergebnis: Ausgangsprodukt.

5) VIIc in Aceton mit $Pd(OH)_2$ / $BaSO_4$ 6 Stdn. bei Raumtemp. und 200 Atm. hydriert. Ergebnis: Ausgangsprodukt.

6) VIIIa in Aceton + $Pd(OH)_2$ / $BaSO_4$ 8 Stdn. bei 50° und 200 Atm. hydriert. Ergebnis: Ausgangsprodukt.

7) VIIc in Eisessig mit PtO_2 erst 4 Stdn. bei Raumtemp. und dann 2 1/2 Stdn. bei 50° weiterhydriert. Ergebnis: Ausgangsprodukt.

8) VIIa in Phenolum lique factum mit $Pd(OH)_2$ / $BaSO_4$ 4 Stdn. bei $70\text{-}80^{\circ}$ hydriert. Ergebnis: Ausgangsprodukt.

9) VIIa in Acetanhydrid mit rotem Phosphor und Jodwasserstoffsäure 6 Stdn. bei 180° hydriert. Ergebnis: Ausgangsprodukt.

10) VIIa in Natronlauge mit Raney-Nickel 5 Stdn. bei Raumtemp. hydriert. Ergebnis: Ausgangsprodukt.

11) VIIa in Natronlauge mit Zinkamalgam 19 Stdn. Rückfluß hydriert. Ergebnis: Ausgangsprodukt.

12) VIIa mit Zink in Eisessig, 10 Min. Kochen, lieferte ein reduziertes Produkt, welches wegen schlechten Schmelzverhaltens nicht weiter untersucht worden war.

V. Thionaphtheno-cumarine.[21]

1) Verätherung der 2-Mercapto-α-oxo-phenylessigsäure mit 2.4-Dinitro-benzylchlorid.

a) 2-(2'.4'-Dinitro-benzyl-mercapto)-α-oxo-phenylessigsäure (XXVII)

4,5 g (27 mMol) Thionaphthen-chinon-(2.3) wurden in einer Lösung von 2,2 g (55 mMol) NaOH in 15 ml Wasser + 15 ml Methanol gelöst und mit einer Lösung von 5,85 g (27 mMol) 2.4-Dinitro-benzylchlorid in 18 ml Methanol portionsweise innerhalb von 20 Min. versetzt. Nach 3-stündigem Stehen bei Zimmertemperatur war ein gelber Niederschlag entstanden. Das Gemisch wurde mit Wasser auf das doppelte Volumen verdünnt, mit konz. Salzsäure auf p_H 1 angesäuert und abgenutscht. Von den 8,2 g (82,6 % d. Th.) zitronengelben, etwas schmierigen Rohproduktes wurde eine kleine Probe mit einigen Tropfen Methanol digeriert, abgenutscht und auf Tonteller getrocknet, um den Schmelzpunkt zu bestimmen. Das Produkt schmolz unter Zersetzung von 142-148°. Die Gesamtmenge wurde aus Methanol-Wasser (50 + 50 ml) umkristallisiert und ergab 3,7 g (37,3 % d. Th.) kanariengelbe, schmierige Kristalle, die sich bei 141-143° zersetzen. Beim Glühen mit Natrium zeigte sich, daß die Substanz Stickstoff und Schwefel enthielt. Sie löste sich in 2n-Sodalösung bei schwachem Erwärmen, bildet jedoch kein 2.4-Dinitro-phenylhydrazon.

b) 2-(2'.4'-Dinitro-benzyl-mercapto)-α-oxo-phenylessigsäure-methylester

Methode A: Veresterung mit Methanol-H_2SO_4: 3,6 g (10 mMol) XXVII wurden mit 40 ml Methanol und 0,3 ml konz. Schwefelsäure 10 Stdn. am Rückfluß gekocht. Anschließend wurde im Vakuum auf 20 ml eingeengt und der schmierig-kristalline Rückstand abgenutscht.

Er wurde erst zur Entfernung der Säure mit 50 ml 5 %iger Natriumbikarbonatlösung auf 50° erwärmt und nach Zusatz von 50 ml 2n-Sodalösung auf 60° erwärmt. Dabei wurde der hellbraune Rückstand zum zähen, kautschukartigen Klumpen, der mit Wasser und verdünnter Essigsäure gewaschen und in Methanol gelöst wurde. Das Methanol wurde in einer Schale über Nacht abgedampft. Am nächsten Morgen fand sich ein zäher Film mit einigen kristallinen Stellen. Beim Digerieren mit Methanol trat Kristallisation ein und man erhielt durch Abnutschen 400 mg (10 % d. Th.) kanariengelbe Kristalle, die bei 130-135° schmolzen. Sie wurden aus 4 ml Methanol umkristallisiert und ergaben 200 mg (5 % d. Th.) ganz feine, kurze, kanariengelbe Nadeln mit einem Schmp. von 135-137°. Der Ester schmolz im Gemisch mit dem nach Methode B hergestellten unverändert.

Methode B :[25] Zu einer Lösung von 0,45 g (19,6 mMol) Natrium in 30 ml Methanol wurden nacheinander 2,9 g (17,7 mMol) Thionaphthen-chinon-(2.3) und 3,8 g (17,7 mMol) 2.4-Dinitrobenzylchlorid gegeben. Die Mischung wurde 3 Stunden am Rückfluß erhitzt. Dabei begann das dunkelbraune Reaktionsgemisch bereits nach 10 Min. zu stoßen. Nach dem Erkalten wurde das ausgefallene Kochsalz abfiltriert. Das Filtrat wurde in einer Schale zur Trokkene abgedampft, blieb 2 Tage stehen und wurde dann mit 20 ml Äthanol digeriert. Es entstand ein kristalliner Niederschlag, der nach dem Abnutschen und Nachwaschen mit Alkohol 2,7 g (40,6 % d. Th.) zitronengelbe, sandige Kristalle mit einem Schmp. von 131-137° lieferte. Aus der Mutterlauge wurden nach 2-tägigem Stehen nochmals 1,3 g (19,6 % d. Th.) isoliert, die von 116-127° schmolzen. Nach Umkristallisation der Gesamtmenge aus 40 ml Methanol waren es noch 2,5 g (37,6 % d. Th.) zitronengelbe, feine, kurze Nadeln mit einem Schmp. von 135-137°. Eine weitere Umkristallisation brachte keine Änderung im Schmelzverhalten.

Der Ester bildete kein 2.4-Dinitrophenylhydrazon.

4,350 mg Substanz: 8,22 mg CO_2 1,32 mg H_2O

$C_{16}H_{12}N_2O_7S$ (376,36) Ber.: C 51,06 % H 3,21 %
Gef.: C 51,56 % H 3,39 %

2) Ringschluß mit Acetanhydrid + Piperidin.

a) 2-(2'.4'-Dinitro-phenyl)-thionaphthen-3-carbonsäure (XXVIII)

Vorstufe: 4,5 g (27 mMol) Thionaphthen-chinon-(2.3) wurden in einer Lösung von 2,2 g (55 mMol) NaOH in 15 ml Wasser + 15 ml Methanol gelöst und mit einer Lösung von 5,85 g (27 mMol) 2.4-Dinitro-benzylchlorid in 18 ml Methanol portionsweise unter Umschwenken innerhalb von 20 Min. versetzt. Nach 2 Stdn. Stehen bei Zimmertemperatur wurde das Gemisch mit Wasser auf das doppelte Volumen verdünnt, filtriert, mit konz. Salzsäure auf p_H 1 angesäuert und über Nacht stehengelassen. Dabei entstand zunächst eine gelbe Emulsion, aus welcher der Thioäther als rotes, zähes Öl ausfiel, wobei die überstehende Flüssigkeit klar wurde. Die überstehende Lösung wurde abdekantiert, das Öl mit Wasser gewaschen, in Aceton aufgenommen und das Aceton im Vakuum zur Trockene abgesaugt.

Ringschluß: Dieses Öl wurde, gelöst in 45 ml Essigsäureanhydrid unter Zusatz von 1,2 ml Piperidin, 6 Stdn. am Rückfluß gekocht. Die abgekühlte Lösung wurde in 450 ml Wasser gegossen und zur Zerstörung des Anhydrids 20 Min. gekocht. Dabei fielen braune Brocken aus. Sie wurden abgenutscht und in 100 ml 2n-Sodalösung gelöst. Die Lösung wurde mit Kohle versetzt, aufgekocht und heiß durch eine vorgewärmte Nutsche (Ø 12 cm) abfiltriert. Beim Abkühlen entstand ein voluminöser Niederschlag. Das abgekühlte Filtrat wurde vorsichtig

unter Kühlung mit konz. Salzsäure angesäuert. Es fielen maisgelbe Flocken aus, die abgenutscht auf der Tonplatte und anschließend 15 Min. im Trockenschrank bei 120° getrocknet wurden.

Die 7,2 g Rohprodukt (75,5 % d. Th.) hatten einen Zersetzungsintervall von 206-212°. Sie wurden aus 60 ml Äthanol + 130 ml Wasser umgefällt und ergaben 5,9 g (61,8 % d. Th.), die sich von 215-220° zersetzten. Nochmals aus 50 ml Äthanol umkristallisiert, wurden 3,5 g (38,1 % d. Th.) maisgelbe, feinkristalline Substanz mit einem Zersetzungspunkt von 221-223° erhalten.
Nachdem die Säure unter Zersetzung schmolz, wurde keine Analyse, sondern eine Äquivalentgewichtsbestimmung gemacht.

Potentiometrische Äquivalentgewichtsbestimmung:

25,3 mg Substanz: Verbrauch n/5o KOH : 3,49 ml
Berechnetes Äquivalentgewicht : 344,3
Gefundenes Äquivalentgewicht : 363

b) 2-(2'.4'-Dinitro-phenyl)-thionaphthen-3-carbonsäure-methylester [31]

1,72 g (50 mMol) XXVIII in 150 ml Methanol gelöst, unter Zusatz von 2 ml Bortrifluorid-ätherat wurden 48 Stdn. am Rückfluß gekocht. Die Lösung blieb während dieser Zeit klar. Anschließend wurde das Methanol im Vakuum abgesaugt, das hellbraune Rohprodukt mit 100 ml Wasser digeriert und 3 mal mit 100 ml Äther extrahiert. Die Ätherlösung wurde 4 mal mit 8 ml n-Sodalösung und 4 mal mit 10 ml Wasser ausgeschüttelt. Es wurde mit Natriumsulfat getrocknet und der Äther im Vakuum abgesaugt. Als Rückstand blieben 300 mg (16,8 % d. Th.), welche bei 135-141° schmolzen. Nach Umkristallisation aus 10 ml Methanol wurden 190 mg (10,6 % d. Th.) ganz feine, rostbraune Spieße mit einem Schmp. von 145-147° erhalten.

4,35 mg Substanz: 8,55 mg CO_2 1,09 mg H_2O.

$C_{16}H_{10}N_2O_6S$ (358,34) Ber.: C 53,63 % H 2,81 %

Gef.: C 53,64 % H 2,80 %

c) K-Salz der 2-(2'.4'-Dinitro-phenyl)-thionaphthen-carbonsäure-(3) (XXIX)

0,56 g KOH (10 mMol) wurden in 25 ml Methanol gelöst und auf 3,5 g (10 mMol) 2-(2'.4'-Dinitro-phenyl)-thionaphthen-carbonsäure-(3) gegossen. Die Mischung blieb über Nacht stehen und wurde dann in eine Schale gegossen und das Methanol unter dem Abzug abgedampft. Das orangerote Salz wurde 10 Min. im Trockenschrank bei 120° getrocknet. Es wurden 3,8 g (100 % d. Th.) an K-Salz erhalten.

3) Abspaltung der Nitrogruppe und Ringschluß zum Lakton.

7-Nitro-thionaphtheno-2'.3': 4.3-cumarin (XXX)

Die 3,8 g (XXIX) wurden in einem Becherglas in 60 ml Äthylenglycol gelöst und auf der Heizplatte unter Umrühren zum Sieden erhitzt. Kurz vor Siedebeginn begann das Reaktionsprodukt auszufallen; nach 1 Min. Sieden war ein dicker Brei entstanden, der abgekühlt, mit Wasser auf das doppelte Volumen verdünnt, abgenutscht und mit Wasser und Alkohol nachgewaschen wurde. Das getrocknete, gelbbraune Rohprodukt wog 2,6 g (87,5 % d. Th.) und hatte einen Schmp. von 263-265°. Zum Umkristallisieren wurden 5,5 g in 40 ml Dimethylformamid unter Erwärmen gelöst und über Nacht auskristallisieren lassen. Es wurde abgenutscht, in Eisessig - Alkohol (1 + 1) digeriert, abgenutscht, mit Alkohol nachgewaschen und getrocknet. Das umkristallisierte Produkt wog 5,3 g und schmolz bei 266-267°.

4,170 mg Substanz: 9,29 mg CO_2 0,84 mg H_2O.

$C_{15}H_7NO_4S$ (297,30) Ber.: C 60,60 % H 2,36 %
Gef.: C 60,80 % H 2,25 %

4) Reduktion der Nitrogruppe und Acetylierung.

7-Amino-thionaphtheno-2'.3': 4.3-cumarin (XXXI)

3,0 g (9,9 mMol) (XXX) wurden in 500 ml Eisessig unter Erwärmen gelöst. Dazu wurden je 20 g geraspelte Zinkspäne und Zinkstaub gegeben und in die siedende Lösung durch den Rückflußkühler 50 ml 2n-Salzsäure portionsweise eingegossen. Das Gemisch wurde 1/2 Stde. am Rückfluß gekocht, filtriert und das Filtrat in 3 l Wasser eingegossen. Dabei fiel das Amin als grüngelber, flockiger, sehr voluminöser Niederschlag aus. Die Gesamtmenge wurde auf 4 Becher verteilt und in der STOCK-Zentrifuge 1/2 Stde. bei 3000 Umdrehungen zentrifugiert. Nach dem Abdekantieren der überstehenden Flüssigkeit wurde das Amin nacheinander auf 4 Tontellern rasch getrocknet, so daß nach 1/2 Stde. bereits umkristallisiert werden konnte. Blieb das Amin im feuchten Zustand einige Stunden liegen, so wurde es grünbraun, war durch Umkristallisieren nur mehr wenig aufzuhellen, lieferte schlechtere Ausbeute und hatte einen schlechteren Schmelzpunkt als das sofort aufgearbeitete Produkt. Zum Umkristallisieren wurde das Rohprodukt in 20 ml Dimethylformamid gelöst, durch eine vorgewärmte Nutsche abgenutscht und mit 100 ml Methanol wieder ausgefällt. Es wurden 2,05 g (76 % d. Th.) gelbes Amin mit einem Schmp. von 288-290° erhalten. Die Analysenprobe wurde nochmals auf die gleiche Weise umgefällt und ein Schmp. von 299-302° erhalten. Das Amin besaß auf der Dünnschichtplatte unter Verwendung des Fließmittels Eisessig einen bei UV-Licht blau fluoreszierenden Fleck mit R_F 0,9.

XXXI ließ sich diazotieren und mit acetat-gepufferter, wäßrig-alkoholischer ß-Naphthollösung zum roten, ausflockenden Azofarbstoff kuppeln. Das Amin fluoreszierte in Dimethylformamid gelöst bei Tageslicht intensiv veilchenblau.

UV-Absorption in Dimethylformamid:

λ_{max} = 393-371 mμ ; ε = 28,6 · 10^3
λ_{min} = 325 mμ ; ε = 6 · 10^3
λ_{max} = 315 mμ ; ε = 8 · 10^3
λ_{min} = 295 mμ ; ε = 6,5 · 10^3
λ_{max} = 271 mμ ; ε = 15,6 · 10^3

Fluoreszenz in Dimethylformamid [19]

$\varepsilon_A \cdot 10^{-3}$	d (mm)	$\tilde{\nu}$ $10^3 \cdot cm^{-1}$	λ mμ	I_{rel}	F_{rel}
7,5	1,33	22,8	439	147	108,2

Als Standard diente 2.5-Diphenyl-oxazol.

4,393 mg Substanz: 10,73 mg CO_2 1,45 mg H_2O.

$C_{15}H_9NO_2S$ (267,32) Ber.: C 67,40 % H 3,39 %
Gef.: C 66,66 % H 3,69 %

7'-Acetamino-thionaphtheno-2'.3': 4.3-cumarin (XXXII)

Methode A: Acetylierung von 7'-Amino-thionaphtheno-2'.3': 4.3-cumarin (XXXI). 150 mg (0,56 mMol) XXXI wurden mit 2 ml Acetanhydrid im Reagensglas 2 Min. zum Sieden erhitzt. Dabei fiel XXXII aus. Das Reaktionsgemisch wurde in 50 ml Wasser gegossen und zur Zerstörung des Anhydrids 5 Min. gekocht. Dann wurde das acetylier-

te Produkt abgenutscht und getrocknet. Es wurden 110 mg (63,4 % d. Th.) mit einem Zersetzungsintervall von 340-345° erhalten. Nach Umfällen aus 2 ml Dimethylformamid + 16 ml Methanol waren es noch 90 mg (51,9 % d. Th.) gelbliche Substanz, welche sich bei 343-350° zersetzte. Die Verbindung ergab auf der Dünnschichtplatte, mit Eisessig als Fließmittel, einen bei R_F 0,85 im UV-Licht blau fluoreszierenden Fleck. In Dimethylformamid gelöst, fluoreszierte sie bei Tageslicht intensiv veilchenblau.

UV-Absorption in Dimethylformamid:

λ_{max} = 351 mμ ; $\varepsilon = 35 \cdot 10^3$
$\lambda_{Schulter}$ = 313-306 mμ ; $\varepsilon = 10 \cdot 10^3$
λ_{min} = 286 mμ ; $\varepsilon = 4 \cdot 10^3$
λ_{max} = 267 mμ ; $\varepsilon = 15 \cdot 10^3$

Fluoreszenz in Dimethylformamid [19]

$\varepsilon_A \cdot 10^{-3}$	d (mm)	$\tilde{\nu} \cdot 10^{-3} \cdot cm^{-1}$	λ mμ	I_{rel}	F_{rel}
10	1	24,5	409	128	113,5

Als Standard diente 2.5-Diphenyl-oxazol.

4,041 mg Substanz: 9,88 mg CO_2 1,54 mg H_2O.

$C_{17}H_{11}NO_3S$ (309,35) Ber.: C 66,01 % H 3,58 %
Gef.: C 66,72 % H 4,26 %

Methode B : Reduktion und Acetylierung in einem Topf.

100 mg (0, 34 mMol) XXX wurden in 50 ml Eisessig + 30 ml Acetanhydrid gelöst und mit je 1 g Zinkstaub und geraspelten Zinkspänen versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 5 Stdn. am Rückfluß gekocht. Während dieser Zeit hellte sich die gelbe Lösung auf. Danach wurden durch den Kühler ca. 30 ml Wasser und 10 ml 2n-Salzsäure eingegossen, wobei die Acetylverbindung in weißen Flokken ausfiel. Es wurden 50 mg (43, 1 % d. Th.) XXXII mit einem Zersetzungspunkt von 340-343° erhalten. Nach Umkristallisation aus 30 ml Eisessig schmolz die Substanz unter Zersetzung bei 343-348°. Sie schmolz mit der nach Methode A hergestellten im Gemisch unverändert.

Verätherung der 2-Hydroxy-α-oxo-phenylessigsäure.

a) mit p-Nitrobenzylchlorid.

2-(4'-Nitro-benzyl-oxy)-α-oxo-phenylessigsäure

3,92 g (20 mMol) 2-Hydroxy-4-methoxy-α-oxo-phenylessigsäure wurden in einer Lösung von 1,6 g (40 mMol) Ätznatron in 20 ml Wasser + 50 ml Methanol gelöst. Nach Zugabe von 3,43 g (20 mMol) p-Nitrobenzylchlorid in 15 ml Methanol wurde die Mischung 5 Stdn. am Rückfluß erhitzt. Dabei entstand ein geringer hellbrauner Niederschlag, welcher vorläufig unberücksichtigt blieb. Nach dem Absaugen des Methanols wurde der Rückstand mit 30-40 ml Wasser versetzt und mit konz. Salzsäure angesäuert. Es fielen gelbe Flocken aus. Sie wurden abgenutscht und in 2n-Natronlauge gelöst. Dabei blieb ein laugeunlöslicher Rest (Dinitrostilben ?), welcher abfiltriert und verworfen wurde. Nach dem Ansäuern und Abnutschen wurden 1,65 g hellgelbe Flocken mit einem Schmp. von 163-173° erhalten. Nach Umkristallisation aus 20 ml Äthanol und 100 ml Wasser wurden 500 mg hellgelbe, ganz feine Nadeln mit einem Zersetzungspunkt von 170-176° erhalten. Nach nochmaliger Umkristallisation schmolz die Substanz bei 180-182° unter Zersetzung. Die Substanz lieferte ein 2.4-Dinitrophenylhydrazon.
Sie wurde nicht zur Analyse gegeben, weil sie unter Zersetzung schmolz.

b) mit 2.4-Dinitrobenzylchlorid.

2-(2'.4'-Dinitro-benzyl-oxy)-α-oxo-phenylessigsäure

Mit den gleichen stöchiometrischen Mengenverhältnissen und unter den gleichen Reaktionsbedingungen wie oben beschrieben wurde ein Ansatz mit 2.4-Dinitrobenzylchlorid durchgeführt. In diesem Falle entstand während des Rückflußkochens ein beträchtlicher (3 g) laugeun-

löslicher, hellbrauner Niederschlag, welcher sich nach Umkristallisation aus Glykol bei 268-272° zersetzte. Die gleiche Verbindung wurde auch bei einem Ansatz mit Aceton-Kaliumkarbonat erhalten. Ihr Schmelzpunkt entspricht dem von Tetranitrostilben (268°), welches aus 2.4-Dinitrobenzylchlorid in methanolisch-alkalischer Lösung bei längerem Stehen bereits in der Kälte entsteht [26].

Zur Verätherung mit 2.4-Dinitrobenzylchlorid wurden die Reaktionsbedingungen verschiedentlich variiert. Immer wurde jedoch die laugeunlösliche Verbindung mit dem Zersetzungspunkt von 268° erhalten.

Aus diesen Versuchen ist ersichtlich, daß zwar eine Verätherung mit p-Nitrobenzylchlorid eintritt, bei 2.4-Dinitrobenzylchlorid jedoch die C-Alkylierung dominiert.

LITERATURVERZEICHNIS

1) R. B. BRADBURY und D. E. WHITE, Vitamins Horm. 12, 207 (1954).

2) E. M. BICKOFF, A. N. BOOTH, R. L. LYMAN, A. L. LIVINGSTON, C. R. THOMPSON und G. O. KAHLER, J. Agric. & Food Chemistry 6, 536 (1958).

3) O. H. EMERSON und E. M. BICKOFF, J. Amer. chem. Soc. 80, 4381 (1958).

4) R. A. MICHELI, A. N. BOOTH, A. L. LIVINGSTON und E. M. BICKOFF, J. Medicin. Pharmaceut. Chemistry 5, 321 (1962).

5) P. CHOVIN, C. R. hebd. Seáces Acad. Sci. 212, 549 (1941).

6) E. KLINGSBERG, Chem. Reviews 54, 59 (1954).

7) H. VOHL, Diss. Erlangen 1956.

8) J. LANG, Laborjournal 75, 50.

9) F. C. BROWN, Chem. Reviews 61, 500 (1961).

10) W. G. DAUBEN und J. B. ROGAN, J. Amer. chem. Soc. 78, 4135 (1956).

11) O. DANN, J. LANG und H. VOHL, Liebigs Ann. Chem. 631, 116 (1960).

12) J. A. KING und F. H. McMILLAN, J. Amer. chem. Soc. 68, 2335 (1946).

13) P. A. BARRET, J. chem. Soc. (London) 1957, 2056.

14) HOUBEN, Methoden der organischen Chemie, Band II, spezieller Teil, 3. Aufl. (1925), Seite 249.

15) D. MOLKO, J. COILLARD, Ch. MENTZER, Bull. Soc. chim. France (1954), 1397.

16) Biochem. Preparations 4, 10.

17) A. SPASSOW, Ber. dtsch. chem. Ges. 75, 779 (1942).

18) HOUBEN-WEYL, Methoden der Org. Chemie, Band 8, 4. Aufl., 1952, S. 618-632.

19) P. NICKEL, Diss. Erlangen, 1961.

20) A. v. BAEYER, FRITSCH, Ber. dtsch. chem. Ges. 17, 973 (1884).

21) H. STORK, Diss. Erlangen, 1960.

22) S. P. MASSIE, Chem. Reviews 54, 797 (1954).

23) H. MUSSO, Chem. Ber. 95, 1711 (1962).

24) D. H. HEY, J. A. LEONARD und C. W. REES, J. chem. Soc. (London) 1962, 4579.

25) J. N. CHATTERJEA, J. chem. Soc. (London) 1961, 765.

26) A. PLISSOW, Journ. Chim. de l'Ukraine 1, 417 (1925), ref. C. 1926 I, 646.

27) K. FRIES und K. SAFTTIEN, Liebigs Ann. Chem. 442, 289 (1925).

28) A. ELBERS, Liebigs Ann. Chem. 227, 431 (1885).

29) J. SCHMUTZ, R. HIRT, H. LAUENER, Helv. Chim. Acta XXXV, 1168, 1176 (1952).

30) V. PREY, Ber. dtsch. chem. Ges. 74, 1219 (1941).

31) HOUBEN-WEYL, Methoden der Org. Chemie, Band IV/2, 4. Aufl., 1953, S. 520.

32) P. FRITSCH, Ber. dtsch. chem. Ges. 35, 4346 (1902).

Lebenslauf

Am 3. Juli 1927 wurde ich, Huberta Schauer, als erstes von drei Kindern des Konrad Schauer (zuletzt Forstverwalter in Löhlitz, Fränk. Schweiz) und seiner Ehefrau Helene Johanna, geb. Schnabel, in Geroldsgrün, Kreis Naila/Ofr., geboren. Meine Eltern zogen 1 Jahr später nach Schwarzenbach am Wald um, wo ich 1934 in die Volksschule kam. 1937 übersiedelten wir nach Kulmbach. Dort besuchte ich ab 1938 die Oberschule für Mädchen und ab 1944 die Oberschule für Jungen. Da infolge der Kriegsereignisse 1945 der Schulunterricht ausfiel und der Zeitpunkt des Wiederbeginns nicht vorauszusehen war, nahm ich eine Stelle als Laborantenlehrling der Firma IREKS A. G. in Kulmbach an. 1946 unterbrach ich die Lehrzeit, um meine Schulausbildung zu beenden. Im Dezember 1946 verstarb mein Vater. Im Juli 1947 bestand ich die Reifeprüfung an der Oberrealschule in Kulmbach. Nach dem Abitur setzte ich meine Lehrzeit fort und bestand am 31. 3. 1949 die Prüfung für Chemielaboranten. Bis Februar 1953 arbeitete ich als Laborantin der Firma IREKS A. G. und anschließend bei der Bundesanstalt für Fleischforschung in Kulmbach.

Das Studium der Lebensmittelchemie begann ich im Mai 1954 an der Universität Erlangen und bestand im November 1957 die Vorprüfung für Lebensmittelchemiker und im September 1959 die Hauptprüfung für Lebensmittelchemiker. Seit November 1959 arbeitete ich an meiner Dissertation bei Herrn Prof. Dr. O. Dann. Ab Januar 1960 war ich als wissenschaftliche Hilfskraft im Institut für angewandte Chemie der Universität Erlangen-Nürnberg tätig; ab 1. April 1962 bin ich mit der Verwaltung einer wissenschaftlichen Assistentenstelle betraut.

ooOoo

-b

GEDRUCKT BEI LUDWIG MÜLLER ERLANGEN